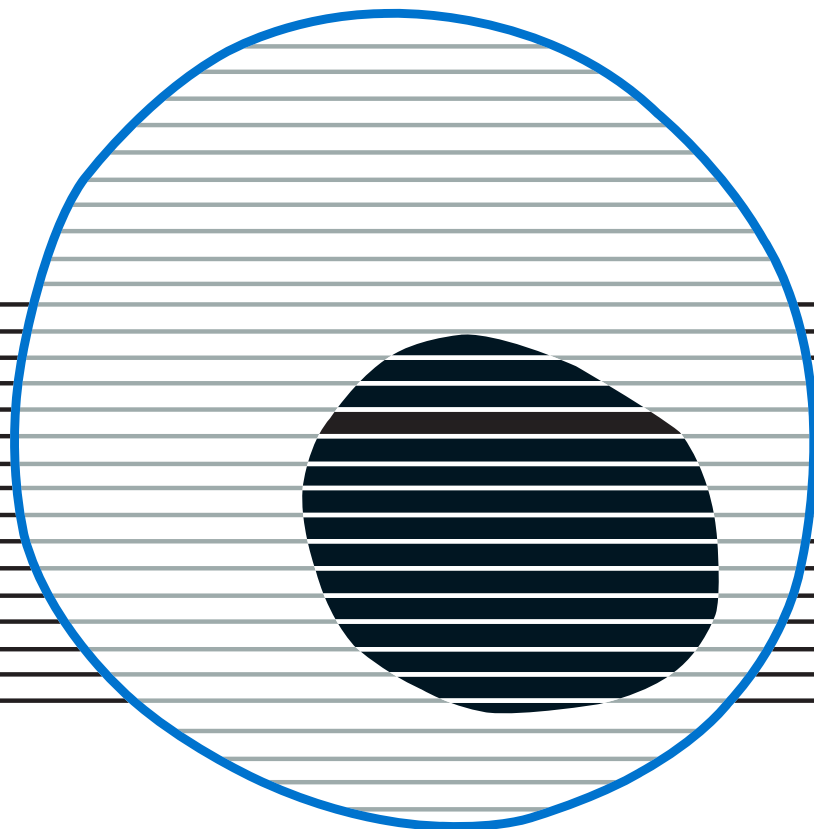


revisiones en

CÁNCER

PLATAFORMAS GENÓMICAS
PARA LA DECISIÓN INDIVIDUAL
DEL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER DE MAMA INICIAL (I)

VOL. 35. NÚM. 1, 2021



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2021. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 35

NÚM. 1

Plataformas genómicas para decisión terapéutica del carcinoma ductal <i>in situ</i> de mama R. Ciérvide Jurío, Á. Montero Luis	1
Plataformas genómicas en la decisión individual en cáncer de mama sin afectación axilar J. Cruz Jurado, L. M. Rodríguez Rodríguez, I. Ceballos Lenza, B. Martín Calero, E. Salido	10
Plataformas genómicas en la decisión individual en cáncer de mama con afectación axilar I. Fernández, D. Pereiro Corbacho, L. Vázquez Tuñas, C. García Benito, C. González Ojea, A. Garrido Fernández, J. Casal Rubio	18
Plataformas genómicas en escenario neoadyuvante del cáncer de mama luminal S. Morales Murillo, A. Gasol Cudos, D. Sánchez	31
Plataformas genómicas en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama A. de Luna Aguilar, J. D. Benítez Fuentes	38
Plataformas genómicas para identificar las recurrencias tardías en cáncer de mama I. Álvarez López	44

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 35

No. 1

Genomic tests for therapeutic decision in ductal carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) of the breast R. Ciérvide Jurío, Á. Montero Luis	1
Genomic platforms in individual decision-making in breast cancer without axillary involvement J. Cruz Jurado, L. M. Rodríguez Rodríguez, I. Ceballos Lenza, B. Martín Calero, E. Salido	10
Genomic platforms in individual decision making in breast cancer with axillary involvement I. Fernández, D. Pereiro Corbacho, L. Vázquez Tuñas, C. García Benito, C. González Ojea, A. Garrido Fernández, J. Casal Rubio	18
Genomic platforms in neoadjuvant scenario of luminal breast cancer S. Morales Murillo, A. Gasol Cudos, D. Sánchez	31
Genomic assay in premenopausal early breast cancer patients A. de Luna Aguilar, J. D. Benítez Fuentes	38
Genomic platforms to identify late recurrences in breast cancer I. Álvarez López	44

Plataformas genómicas para decisión terapéutica del carcinoma ductal *in situ* de mama

RAQUEL CIÉRVIDE JURÍO, ÁNGEL MONTERO LUIS

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario HM Sanchinarro. HM Hospitales. Madrid

RESUMEN

El tratamiento del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es un reto oncológico cada vez más importante debido al creciente aumento de los diagnósticos por la generalización en el uso de programas de cribado poblacional de cáncer. El excelente pronóstico a largo plazo del CDIS hace que los esfuerzos terapéuticos se dirijan a optimizar las medidas terapéuticas consiguiendo el máximo beneficio con los mínimos efectos secundarios a largo plazo. Las plataformas genómicas, cuya irrupción ha revolucionado el tratamiento del carcinoma infiltrante, permitiendo evitar la quimioterapia en algunas pacientes, son herramientas prometedoras a la hora de estimar el riesgo de recaída local a largo plazo en subgrupos seleccionados de pacientes con CDIS de muy bajo riesgo en las que omitir la radioterapia pudiera plantearse como una opción. No obstante, estas plataformas no siempre son coste-efectivas y son necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos y contrastarlos con los nuevos esquemas de irradiación en tan solo una semana, cuya tolerancia y calidad de vida asociada han mejorado notablemente.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma ductal *in situ*. Plataforma genética. Radioterapia. Fallo local. Calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de mama intraductal o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es una lesión no maligna que puede anteceder, aunque no de manera obligatoria, al cáncer infiltrante de mama. Histológicamente se caracteriza por la proliferación clonal de células epiteliales de la mama confinadas exclusivamente a la luz de los ductos mamarios. El diagnóstico de CDIS de mama era poco frecuente, represen-

ABSTRACT

The treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS) is an important oncological challenge due to the increase in diagnoses due to the generalization in the use of population-based cancer screening programs. The excellent long-term prognosis of DCIS means that therapeutic efforts are directed at optimizing therapeutic measures, achieving the maximum benefit with the minimum long-term side effects. Genomic platforms, whose emergence has revolutionized the treatment of infiltrating carcinoma, allowing the avoidance of chemotherapy in some patients, are promising tools for estimating the risk of long-term local relapse in selected subgroups of patients with very low-risk DCIS in those that omit radiotherapy could be considered as an option. However, these platforms are not always cost-effective and more studies are necessary to confirm these findings and contrast them with the new irradiation schemes in just one week, whose tolerance and associated quality of life have notably improved.

KEYWORDS: Ductal carcinoma in situ. Genomic test. Radiation therapy. Local failure. Quality of life.

tando menos del 5 % de todos los nuevos diagnósticos, pero los avances y generalización en el uso de programas de cribado poblacional de cáncer de mama ha hecho que, en la actualidad, el CDIS represente entre el 20 y el 25 % de todos los nuevos diagnósticos de cáncer de mama y su incidencia ha aumentado pasando de 1,87 casos por 100.000 mujeres en 1973 a 32,5 casos por 100.000 en 2004 en EE. UU. y de 4,90/100.000 mujeres en 1989 a 20,68/100.000 mujeres en 2011 en Europa (1,2).

El principal objetivo del tratamiento del CDIS es prevenir la recidiva local y su posible transformación en carcinoma infiltrante. Generalmente, las pacientes diagnosticadas con CDIS tienen una excelente supervivencia a largo plazo específica por cáncer de mama de alrededor del 98 % después de 10 años de seguimiento (3). Sin embargo, la evolución futura del CDIS es difícil de determinar de manera individual, lo que condiciona las opciones terapéuticas a considerar. El CDIS puede entenderse como un conjunto heterogéneo de proliferaciones clonales, con evoluciones dispares que varían entre la permanencia quiescente, o incluso la regresión espontánea, y un fenotipo agresivo rápidamente proliferativo hacia características invasivas. Así se evidenció tras comprobar en los resultados de autopsias en mujeres de todas las edades una prevalencia para CDIS del 5,9 %, que llegaba a alcanzar hasta un 39 % en mujeres de más de 40 años cuando el diagnóstico clínico de cáncer de mama se observa tan solo en un 1 % de mujeres de esta edad (4,5).

Se han propuesto distintas hipótesis que tratarían de explicar el desarrollo evolutivo del CDIS (Fig. 1). Así, a partir del epitelio normal y los ductos mamarios, existiría un modelo “lineal evolutivo”, en el que la célula del epitelio normal atraviesa distintas y progresivas etapas hasta el desarrollo del CDIS el cual progresaría desde las fases más iniciales del mismo, bajo grado, a un grado intermedio y un posterior alto grado hasta acabar en un carcinoma infiltrante; un modelo “no lineal evolutivo” o “ramificado”, en el cual a partir del epitelio normal se desarrollaría un epitelio ductal hiperplásico con atipias que evolucionarían a CDIS y a carcinoma infiltrante en cualquier etapa del mismo (bajo, intermedio o alto grado); y un tercer modelo “independiente” o “en paralelo” en el cual tanto el CDIS como el carcinoma infiltrante podrían originarse directamente a partir un progenitor común del epitelio ductal normal (6,7). Probablemente, no exista un único modelo sino más bien una combinación de varios de ellos influenciados o modulados además por la existencia de factores extrínsecos de riesgo

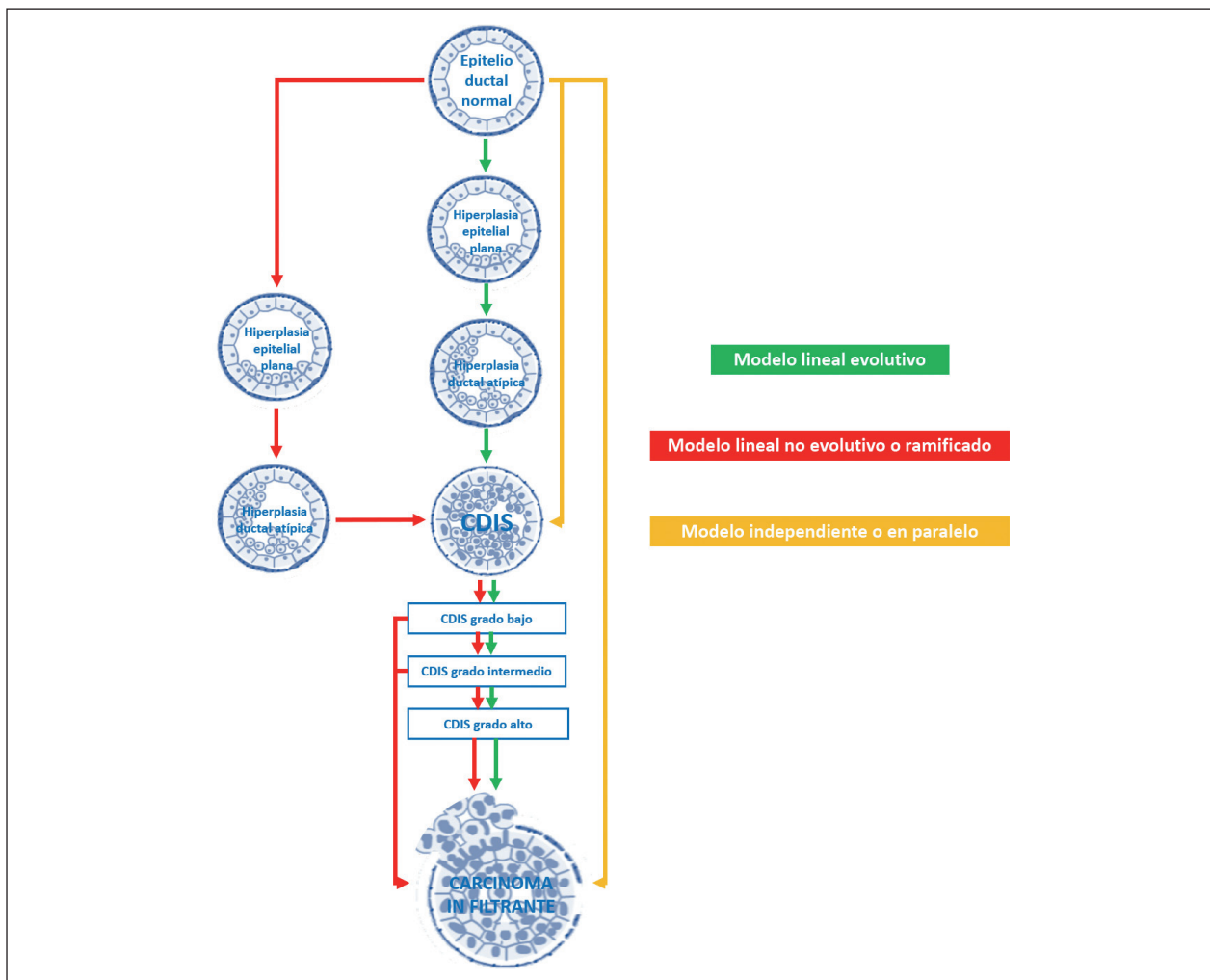


Fig. 1. Diferentes opciones del desarrollo evolutivo del CDIS: a) el modelo lineal evolutivo (verde); b) el modelo lineal no evolutivo o ramificado (rojo); y c) el modelo independiente o en paralelo (naranja) representan hipótesis no excluyentes para el desarrollo de carcinoma intraductal y carcinoma ductal infiltrante a partir de un epitelio ductal normal.

como los niveles circulantes de estrógenos, dieta y hábitos de vida, etc. que condicionarían tanto la aparición de CDIS como su posterior progresión hacia carcinoma infiltrante.

El tratamiento del CDIS comprende la realización de cirugía, mastectomía o tumorectomía, seguida o no de radioterapia y/o tratamiento sistémico. Sin embargo, el carácter en ocasiones indolente y su escasa tendencia a la progresión o degeneración en algunos CDIS ha hecho que se debata acerca de la mejor alternativa terapéutica para evitar no ya el riesgo de sobrediagnóstico sino el de sobretratamiento de lesiones que, en ocasiones, conllevan un riesgo mínimo o incluso nulo para las pacientes, al tiempo que precisa de tratar un número de pacientes no pequeño para observar el beneficio de los tratamientos adyuvantes, 7 en el caso de la radioterapia y hasta 15 en el caso del tamoxifeno (8,9). La ausencia de un criterio claro y definitivo convierte en ocasiones la decisión terapéutica acerca del CDIS en algo semejante a abrir la caja de Pandora, siendo posible y plausible encontrar posturas tan alejadas entre sí como la observación y seguimiento o la mastectomía bilateral (10).

En los últimos años, 5 grandes estudios aleatorizados demostraron, con más de 12 años de seguimiento medio en todos ellos, la eficacia y seguridad de la radioterapia en el CDIS, con una reducción significativa en todos ellos de la aparición de recidiva local de DCIS, de un 48 % a 10 años, así como de carcinoma infiltrante en la mama tratada de hasta un 42 % a 10 años (Tabla I).

Del mismo modo, un metaanálisis de estudios aleatorizados de radioterapia en DCIS también confirmó el beneficio de la irradiación en todos los casos independientemente de factores como edad, tamaño, grado, estado de los márgenes quirúrgicos o presencia de comedonecrosis, aunque sin aparente impacto sobre la supervivencia global (11). Sin embargo, un reciente análisis realizado por Giannakeas y cols. sobre 140.366 pacientes con diagnóstico de CDIS incluidas en la base de datos SEER-18 y tratadas entre 1998 y 2014 mediante tumorectomía (n = 3507), tumorectomía seguida de radioterapia (n = 65.301) o mastectomía (n = 39.995). La tasa actuarial de mortalidad por cáncer de mama a 15 años fue del 2,33 % para las pacientes tratadas con tumorectomía sola, del 1,74 % para las pacientes tratadas con tumorectomía y radioterapia adyuvante, y del 2,26 % para las pacientes tratadas con mastectomía, siendo esta diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento combinado de tumorectomía y radioterapia (p = 0,02). Desafortunadamente, los autores no pudieron aportar datos acerca del empleo de tratamiento antiestrogénico en estas pacientes (11).

Sin embargo, a pesar de la evidencia existente, aún existe un debate sobre la necesidad de radioterapia en todos los casos después de cirugía conservadora o, si por el contrario, podría omitirse en pacientes considerados de bajo o muy bajo riesgo. La búsqueda de un subgrupo muy bajo de pacientes ha sido objeto de diferentes estudios. El ensayo RTOG 9804 asignó al azar

TABLA I
ESTUDIOS ALEATORIZADOS SOBRE LA ADICIÓN DE RADIOTERAPIA TRAS CIRUGÍA CONSERVADORA EN CDIS

<i>Estudio</i>	<i>n</i>	<i>Seguimiento (mediana)</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Recaída in situ</i>	<i>Recaída infiltrante</i>	<i>HR (IC 95 %) para cualquier recaída ipsilateral</i>
NSABP B-17 (2011) (10)	813	17 años	CCM CCM+RT	15 % 9 % p < 0,001	20 % 11 % p < 0,001	0,48 (0,33-0,69)
UK/ANZ DCIS (2011) (37)	1030* *(446 CCM±RT)	12,7 años	CCM CCM+RT	13,4 % 5,9 % p < 0,01	12,4 % 5,5 % p < 0,001	0,32 (0,22-0,47)
EORTC-10853 (2013) (38)	1010	15 años	CCM CCM+RT	16 % 8 % p = 0,003	16 % 10 % p < 0,001	0,53 (0,40-0,70)
SweDCIS (2014) (11)	1046	20 años	CCM CCM+RT	5 % 15 %	7 % 12 %	0,40 (0,34-0,54)
RTOG 9804 (11)	629	12,4 años	CCM CCM+RT	NE 1,5 % p = 0,016	5,8 % 1,5 % p = 0,016	0,25 (0,12-0,53)

CCM: cirugía conservadora de la mama; RT: radioterapia; HR: hazard ratio; NE: no especificado.

a mujeres con CDIS de bajo riesgo (es decir, tumores menores de 2,5 cm, márgenes libres de al menos 3 mm, grado bajo o intermedio y la existencia de una mamografía poslumpectomía sin hallazgos patológicos) para recibir o no radioterapia de lumpectomía. Con una mediana de seguimiento de 7 años, la tasa de fracaso local fue baja pero significativamente menor en el brazo que recibió radioterapia (7,2 % frente a 0,8 %, $p < 0,001$). La actualización a 12 años de este estudio confirma el beneficio de la radioterapia en estas pacientes consideradas como de bajo o muy bajo riesgo, tanto en la reducción del riesgo de recaída local ipsilateral (11,4 % vs. 2,8 %, $p = 0,0001$) como de recaída en la mama contralateral (7 % vs. 5,1 %, $p = 0,08$). Los autores observaron y también una excelente tolerancia al tratamiento sin apreciar diferencias significativas en la incidencia de complicaciones agudas grado 32 o superior entre las pacientes aleatorizadas a observación (4,1 %) frente a las que recibieron radioterapia adyuvante (4,1 %). Igualmente, la incidencia de complicaciones tardías grado 3 o superior fue del 1,3 % en el brazo de radioterapia (12,13).

El estudio ECOG-ACRIN E5194 analizó la evolución de los pacientes con CDIS considerados de bajo riesgo CDIS (es decir, tumores no palpables tratados mediante cirugía conservadora exclusiva sin radioterapia posterior, márgenes libres superiores a 3 mm, tumores de grado bajo o intermedios inferiores a 2,5 cm o tumores de alto grado menores de 1 cm). Los autores observaron que incluso a los 12 años de seguimiento el riesgo de presentar una recidiva local, tanto *in situ* como infiltrante, seguía aumentando sin llegar a una meseta o *plateau* (14). Más recientemente, el análisis de más de 3000 pacientes diagnosticados con CDIS incluidos en el Registro de Cáncer de Ontario evidenció no solo que los pacientes tratados con BCS y radioterapia de mama completa posoperatoria (RTTC) tenían tasas de fallo local más bajas a los 10 años que aquellos tratados con tratamiento exclusivo con cirugía (13 % vs. 20,1 %, $p < 0,001$), sino que también tenían una mayor probabilidad de mantener ambas mamas durante el seguimiento en comparación con aquellas que no recibieron radioterapia en las que la posibilidad de tener que someterse a una mastectomía tras la recidiva local fue mayor (15).

Actualmente hay varios estudios aleatorizados en curso (LORD, LORIS, COMET, LARRIKIN, LORETTA) (16-20) cuyos resultados ayudarán a definir más específicamente el papel de la omisión de radioterapia después de BCS para CDIS (Tabla II).

Igualmente, se ha planteado la posibilidad de omitir tratamiento hormonal en pacientes con CDIS de bajo riesgo que vayan a recibir radioterapia adyuvante en un intento de mejorar la tolerancia al tratamiento y la calidad de vida de las pacientes mediante la eliminación de los efectos adversos asociados al tratamiento hormonal mantenido y que hace que un porcentaje no desdeñable de mujeres los suspendan sin llegar a completar el tiem-

ESTUDIOS ALEATORIZADOS QUE EVALÚAN EL PAPEL DE LA OMISIÓN DE RADIOTERAPIA TRAS CIRUGÍA CONSERVADORA EN CDIS

Estudio	n	Edad	Grado histológico	Síntomas clínicos	Hallazgos en mamografía	Comedonecrosis	CDIS bilateral	Intervenciones	Seguimiento
LORD (17)	1240	≥ 45	Bajo	Ausentes	Microcalcificaciones exclusivamente	NE	No aceptable	Cirugía ± RT ± HT vs. seguimiento activo	Mamografía anual durante 10 años
LORIS (18)	932	≥ 45	Bajo/ Intermedio	Ausentes	Microcalcificaciones exclusivamente	Ausente	Aceptable	Cirugía ± RT ± HT vs. seguimiento activo	Mamografía anual durante 10 años
COMET (19)	1189	≥ 40	Bajo/ Intermedio	Ausentes	Microcalcificaciones exclusivamente	Ausente	Aceptable	Cirugía ± RT ± HT vs. seguimiento activo ± HT	Mamografía anual durante 5 años vs. mamografía semestral durante 5 años
LARRIKIN (20)	550	≥ 55	Bajo/ Intermedio	Ausentes	Microcalcificaciones exclusivamente	NE	Aceptable	Cirugía ± RT ± HT vs. seguimiento activo ± HT	Mamografía anual durante 5 años
LORETTA (16)	340	≥ 40	Bajo/ Intermedio	Ausentes	Microcalcificaciones exclusivamente	Ausente	No aceptable	Tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años	Mamografía anual durante 10 años

RT: radioterapia; HT: hormonoterapia; NE: no especificado.

po inicialmente previsto (21). El estudio del National Taiwan University Hospital (NCT04046159) pretende comparar de manera aleatorizada la eficacia y tolerancia de radioterapia sobre la mama tras cirugía conservadora frente a tamoxifeno 5 mg/24 h durante 5 años en pacientes con CDIS de bajo riesgo (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04046159>).

En conclusión, se debe ofrecer irradiación de la mama después de cirugía conservadora en todas las pacientes, aunque quizás se pueda considerar su omisión, tras discutirlo con la paciente y siempre que acepte un aumento pequeño pero significativo en el riesgo de eventos ipsilaterales, en aquellas mujeres con tumores de muy bajo riesgo que rechazan la radioterapia o que tienen comorbilidades graves. Finalmente, y aunque una revisión en profundidad de este tema está más allá del objetivo de este artículo, la aparición de recidiva local del CDIS tras mastectomía es un evento muy infrecuente, variando entre el 0 % y el 7,5 % según las diferentes series, pero su importancia radica en que la mayoría de ellos lo hacen en forma de carcinoma infiltrante (22,23). El grupo de Kelley y cols. (24) informó, utilizando el índice de pronóstico de USC/Van Nuys, que por cada 100 pacientes con puntajes de 10-12 tratados mediante mastectomía, 10 de ellos habrán recaído después de 12 años de seguimiento y 2-3 desarrollará metástasis a distancia. Igualmente, Rashtan y cols. (25) observaron que los pacientes con CDIS de alto grado tratados con mastectomía pero con márgenes de resección menores de 2 mm presentaban tasas de recidiva local del 16 % frente al 2 % cuando el margen era mayor de 2 mm ($p = 0,035$). Asimismo, Childs y cols. (26) observaron, con una mediana de seguimiento de 7,6 años, tasas de recidiva local cercanas al 5 % en 142 pacientes con CDIS tratadas mediante mastectomía en presencia de márgenes afectados o estrechos, especialmente en el caso de pacientes jóvenes (bajo 50 años) y/o con tumores de alto grado. Por último, el uso cada vez mayor de técnicas de mastectomía con preservación de la piel para el CDIS, en comparación con la mastectomía simple tradicional, se asocia con un mayor riesgo de recurrencia local (27). Por lo tanto, aunque la radioterapia postmastectomía no se considera de manera rutinaria para los casos de mujeres diagnosticadas con CDIS, es probable que se deban considerar varios factores de riesgo de recurrencia en presencia de tumores de alto grado, márgenes afectados o tumores grandes muy cercanos, tamaño, edad temprana o uso de técnicas de mastectomía con preservación de la piel y/o del complejo areola-pezones.

UTILIDAD DE LOS ENSAYOS GENÉTICOS PARA CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

En los últimos años, se ha estudiado con gran interés el uso de ensayos de expresión multigénica para predecir el riesgo de recurrencia local del CDIS.

ONCOTYPE DX

La expresión cuantitativa de 12 genes de la plataforma genómica Oncotype DX, constituida originalmente por 21 genes, puede ser útil para predecir el riesgo de recurrencia local a 10 años en CDIS. Este ensayo, validado mediante el uso de pacientes del ECOG-ACRIN E5194, es un ensayo prospectivo de pacientes seleccionadas para recibir radiación o no en función de las características de bajo riesgo, pudiéndose identificar tres categorías de riesgo de recaída local (28).

1. Riesgo bajo (DCIS-Score < 39).
2. Riesgo intermedio (DCIS-Score = 39-54).
3. Alto riesgo (DCIS-Score \geq 55).

Los resultados del trabajo de Alvarado y cols. (29) que incluyeron 115 mujeres diagnosticadas con CDIS intentaron evaluar el impacto del DCIS-Score en la recomendación de RT en pacientes después de la escisión quirúrgica primaria de sus tumores. El uso de la plataforma genómica Oncotype DX-DCIS cambió la estimación del riesgo de fallo local a 10 años previo al empleo de la plataforma de ser de un 20 % para cualquier tipo de fallo local (DCIS e infiltrante) y de un 10 % solo en infiltrante pasó a ser tras el empleo de la plataforma una estimación de riesgo de fallo local a 10 años del 16 % para cualquier tipo (DCIS e infiltrante) y del 7 % para infiltrante. Por ello, la recomendación para administrar radioterapia a toda la mama previa al empleo de la plataforma fue del 73 % mientras que fue del 59 % tras la misma, así como la recomendación para no administrar radioterapia fue del 27 % previa y del 32,2 % posterior al empleo de la misma. En general, el 31,3 % de los pacientes tuvo un cambio en la recomendación de RT.

Rakovitch y cols. (30) aplicaron estos subgrupos de riesgo establecidos utilizando el Oncotype DX DCIS-Score en 1662 pacientes con CDIS tratados con cirugía conservadora exclusivamente. Observó que las tasas de recurrencia local a los 10 años para riesgo bajo, intermedio o alto fueron 12,7 %, 33 % y 27,8 % respectivamente ($p < 0,001$). El mismo grupo, llevó a cabo un metaanálisis combinando datos de las cohortes de ECOG-ACRIN y Ontario-DCIS, e incluyendo datos clínico-patológicos (edad y tamaño del tumor) para cuantificar el riesgo de recaída. Con ello pudieran identificar un subgrupo de pacientes de muy bajo riesgo con una tasa de recurrencia local a 10 años del 7,2 % constituido por mujeres de \geq 50 años con CDIS \leq 1 cm y con una puntuación < 39 y en las que quizás podría contemplarse la omisión de radioterapia adyuvante tras tumorectomía (31). Pese a todo, Rakovitch y cols. han demostrado en otros análisis (32) que la radioterapia adyuvante tras tumorectomía reduce a la mitad las tasa de recaída local a 10 años aproximadamente con independencia de la puntuación del test Oncotype DX. En el grupo de pacientes clasificadas como de “bajo riesgo”, la tasa de recurrencia local a 10 años se redujo del 10,6 % (sin ra-

dioterapia) al 5,0 % (con radioterapia), mientras que en el grupo de “alto riesgo” las tasas de recidiva a 10 años reducían del 25,4 % (sin radioterapia) al 12,6 % (con radioterapia).

DCISonRT

Más recientemente, el test DCISonRT (PreludeDx, Laguna Hills, CA) es una firma que combina 7 biomarcadores (proteínas monoclonales) detectados por inmunohistoquímica en tejido tumoral combinado con 4 factores clínico-patológicos (edad del paciente, tamaño del tumor, estado de los márgenes, y palpabilidad) (33). EL DCISon Score (DS) se separó en grupos de bajo riesgo y de alto riesgo (≤ 3 vs. > 3). Esta plataforma se validó externamente por primera vez con el análisis de 455 pacientes diagnosticadas de DCIS tratadas con cirugía conservadora sin y con radioterapia entre los años 1990-2007 en Kaiser Permanent Northwest. Mediante un análisis de regresión de Cox y un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier se analizó y se halló una asociación significativa entre el DS y fallo locales ipsilateral a 10 años de seguimiento. En este estudio, el DS dividió a la población en grupo de bajo (41,8 %) y grupo de riesgo elevado (58,2 %), teniendo los pacientes del grupo de riesgo elevado un riesgo mayor en comparación con el grupo de bajo riesgo de presentar eventos ipsilaterales tras ajustar por RT (HR = 2,03; IC del 95 %, 1,12-3,70). Igualmente, tras ajustar por la administración de radioterapia, el DS alto riesgo se asoció positivamente con un mayor riesgo de eventos en forma de carcinoma invasivo ipsilateral (HR variables continuas = 1,76 por 5 unidades de SD; IC del 95 %, 1,05-3,18; y HR variables categóricas = 2,14; IC del 95 %, 1,00-4,59, respectivamente).

También se evaluó el porcentaje de pacientes en los grupos de alto y bajo DS así como una serie de factores clínico-patológicos categóricos individuales y combinados utilizados para la evaluación del riesgo de CDIS. Aproximadamente el 50 % de los pacientes con factores clínico-patológicos individuales considerados de bajo riesgo (márgenes negativos, grado más bajo, tamaño más pequeño, sin necrosis, antecedentes familiares negativos), se clasificaron en el grupo de riesgo elevado de SD. De los pacientes que cumplen criterios de riesgo “similares” a los del ensayo RTOG 9804 (márgenes negativos, no palpable, menos de 2,5 cm, grado 1-2), el 49 % se clasificó en el grupo de riesgo elevado de SD.

Aunque el estudio no tenía el poder estadístico suficiente para detectar diferencias significativas dentro de los grupos de radioterapia, se hizo un análisis exploratorio en el que se analizó la asociación del DS con el riesgo de eventos mamarios ipsilaterales subsiguientes por grupos que recibieron radioterapia. En aquellas pacientes que no recibieron irradiación adyuvante,

el aumento de DS estuvo significativamente asociado con el aumento de los eventos totales ipsilaterales, *in situ* e infiltrantes (HR, 2,70 por 5 unidades DS; 95 % CI, 1,16-6,19), así como con el riesgo exclusivo de eventos infiltrantes ipsilaterales (HR, 4,0 por 5 unidades DS; IC del 95 %, 1,33-12,60).

En el subconjunto de pacientes que no recibieron radioterapia hubo aproximadamente el mismo porcentaje de pacientes en los grupos de DS de bajo y alto riesgo. Sin embargo, en esta muestra, el grupo de DS de alto riesgo tuvo más del doble de eventos que el grupo de DS de bajo riesgo.

PAM50

PAM50 es una firma genética que puede clasificar el cáncer de mama infiltrante en cinco subtipos intrínsecos (*luminal a*, *luminal b*, *HER2-enriched*, *claudin-low*, *normal breast-like and basal-like*), lo que agrega información pronóstica y predictiva. Lesurf y cols. aplicaron la firma PAM50 al DCIS y mostraron diferencias sustanciales entre los subtipos, lo que indica que cada subtipo de PAM50 experimenta un curso evolutivo distinto de progresión de la enfermedad. Sorprendentemente, sus resultados mostraron que estas propiedades, específicas para los subtipos de PAM50, reflejan cambios que involucran al microambiente en lugar de cambios moleculares específicos de las células epiteliales. Esto respalda la creciente evidencia del papel del microambiente en la progresión del tumor y el resultado de la enfermedad de manera más general (34).

La tabla III recoge los 3 estudios actualmente en marcha que pretenden valorar el empleo de plataformas genómicas para la determinación del riesgo de recaída en CDIS y la posible influencia que podrían tener sobre la decisión inicialmente tomada sobre la radioterapia sin contar con ellas y como la modificaría.

ESTUDIO COSTE EFECTIVIDAD

La última década ha sido testigo de un interés considerable en el uso de plataformas genómicas para mejorar la selección del tratamiento para pacientes con cáncer, al caracterizar mejor el potencial biológico de los tumores frente a usar solo las características clásicas. Sin embargo, las plataformas genómicas son costosas y la estrategia óptima para su uso sigue siendo poco clara.

Raldow y cols. (35) hicieron un estudio de coste-efectividad en estrategias terapéuticas empleando la Plataforma genómica Oncotype DX para DCIS concluyendo que ninguna estrategia que incorpore dicha Plataforma fue coste-efectiva, de ahí la importancia de involucrar a las pacientes en la toma de esa decisión. Por lo tanto, la decisión de cuándo usar estas plataformas genómicas

ESTUDIOS ABIERTOS CON PLATAFORMAS GENÓMICAS PARA DETERMINAR EL RIESGO DE RECAÍDA EN EL CDIS DE MAMA

<i>Estudio</i>	<i>ID</i>	<i>n</i> <i>prevista</i>	<i>Herramienta</i> <i>y criterio de</i> <i>selección</i>	<i>Intervención</i>
DUCHESS (Ontario Clinical Oncology Group) (COG)	NCT02766881	281	Oncotype DX DCIS-Score	Potencial modificación de la indicación inicial de radioterapia
ATHENA (UCSF)	NE http://www.athenacarenetwork.org/	100	Oncotype DX DCIS-Score	Potencial modificación de la indicación inicial de radioterapia
PREDICT	NCT03448926	2500	PreludeDCISon RT	Potencial modificación de la indicación inicial de radioterapia

RT: radioterapia; NE: no especificado.

debería seguir siendo una elección individual, beneficiando específicamente a aquellos pacientes cuyo tratamiento podría ser alterado por esta información.

El mismo grupo hizo una determinación de coste-efectividad del empleo de la plataforma DCISonRT utilizando una herramienta de Markov (36). Este modelo matemático simula resultados a 10 años para mujeres de 60 años con CDIS basado en datos no aleatorizados. Para el mismo, se compararon 3 estrategias que fueron:

1. Sin radioterapia.
2. Radioterapia solo para aquellas con riesgo elevado.
3. Radioterapia para todas.

Utilizando los servicios públicos y los costes de la literatura para determinar las relaciones de costo-efectividad, se examinaron las mujeres irradiadas por cada fallo local ipsilateral prevenido por el tratamiento. La estrategia de no irradiar fue rentable. La estrategia de irradiar solo a aquellas pacientes con riesgo elevado fue coste-efectiva en comparación con la estrategia de irradiar a todas, cuando el coste de la plataforma DCISonRT era inferior a 4588 dólares. El número de fallos locales prevenidos por irradiación fue del 8,37 y 15,46 para las estrategias 2 y 3, respectivamente, en relación con la estrategia 1.

De hecho, el uso de las puntuaciones de estas plataformas para estimar el riesgo de recidiva tras un CDIS, no reemplaza la necesidad de una consideración cuidadosa y discusiones serias con nuestros pacientes. Sin embargo, puede ser utilizado por médicos para disponer de más información y empoderar a las mujeres para que tomen decisiones de tratamiento que reflejen su nivel personal de tolerancia al riesgo.

La decisión debe basarse por un lado en el beneficio de la radioterapia junto a los efectos que pueda ocasionar frente a la ansiedad de convivir con el riesgo de fallo local a lo largo del tiempo. Los umbrales

personales de tolerancia al riesgo para la salud difieren ampliamente entre los pacientes de acuerdo con otros factores de salud, y es esencial que cada paciente tenga la oportunidad de determinar su propio nivel de tolerancia al riesgo al tomar decisiones de tratamiento, particularmente cuando hay poco impacto en la mortalidad.

Finalmente, y como un paso más allá en la posible utilidad de las plataformas genómicas en CDIS, la iniciativa PRECISION (PREvent ductal Carcinoma In Situ Invasive Overtreatment Now, www.dcisprecision.org) desarrollada por Cancer Research UK y Dutch Cancer Society tiene como objetivo prevenir el sobretreatment del CDIS a través de la creación de herramientas específicas que promuevan la toma de decisiones informada y compartida entre pacientes y médicos. Por una parte, mediante el análisis y estudios de muestras de CDIS de múltiples pacientes se busca avanzar en la caracterización genómica para encontrar biomarcadores válidos. Pero, al mismo tiempo, se pretende avanzar también en el conocimiento del microambiente y el papel de las imágenes que, junto con los datos clínicos, permitirán definir estas herramientas predictoras para el pronóstico y resultado del CDIS (2).

CONCLUSIÓN

El tratamiento de las mujeres diagnosticadas de CDIS supone un reto oncológico de importancia. El creciente aumento en el número de diagnósticos de CDIS representa ya casi un tercio de las neoplasias de mama y su excelente pronóstico a largo plazo hace que los esfuerzos terapéuticos se dirijan con ahínco a optimizar las medidas terapéuticas disponibles buscando obtener el máximo beneficio con los mínimos efectos secundarios a largo plazo. La posibilidad de omitir tratamientos en el CDIS con el fin de reducir los efectos adversos

asociados, así como el empleo de plataformas genómicas, cuya irrupción ha revolucionado el tratamiento del carcinoma infiltrante de mama permitiendo evitar en algunas pacientes la quimioterapia, son herramientas y estrategias prometedoras a la hora de optimizar el tratamiento del CDIS, aunque no siempre son coste-efectivas. Los resultados de los estudios realizados hasta la fecha han demostrado que, en determinados casos, se podrían identificar subgrupos de mujeres con diagnóstico de CDIS calificado como de muy bajo riesgo de recaída local en las que podría justificarse la omisión de radioterapia adyuvante. Sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos y contrastarlos con los nuevos esquemas de irradiación en tan solo una semana, que mejoran la tolerancia y calidad de vida de las pacientes, y que facilitan el cumplimiento terapéutico.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Ángel Montero Luis
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario HM Sanchinarro. HM Hospitales
C/ de Oña, 10
28050 Madrid
e-mail: angel.monteroluis@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:170-8. DOI: 10.1093/jnci/djp482
2. van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer* 2019;121:285-92. DOI: 10.1038/s41416-019-0478-6
3. Elshof LE, Schmidt MK, Rutgers EJT, van Leeuwen FE, Wesseling J, Schaapveld M. Cause-specific Mortality in a Population-based Cohort of 9799 Women Treated for Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg* 2018;267:952-8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002239
4. Siziopikou KP. Ductal carcinoma in situ of the breast: current concepts and future directions. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:462-6. DOI: 10.5858/arpa.2012-0078-RA
5. Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease "reservoir" for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? *Ann Intern Med* 1997;127:1023-8. DOI: 10.7326/0003-4819-127-11-199712010-00014
6. Shee K, Muller KE, Marotti J, Miller TW, Wells WA, Tsongalis GJ. Ductal Carcinoma in Situ Biomarkers in a Precision Medicine Era: Current and Future Molecular-Based Testing. *Am J Pathol* 2019;189:956-65. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.08.020
7. Kaur H, Mao S, Shah S, Gorski DH, Krawetz SA, Sloane BF, et al. Next-generation sequencing: a powerful tool for the discovery of molecular markers in breast ductal carcinoma in situ. *Expert Rev Mol Diagn* 2013;13:151-65. DOI: 10.1586/erm.13.4
8. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD000563. DOI: 10.1002/14651858.CD000563.pub7
9. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Breast* 2014;23:546-51. DOI: 10.1016/j.breast.2014.06.015
10. Lazzeroni M, Dunn BK, Pruneri G, Jereczek-Fossa BA, Orecchia R, Bonanni B, et al. Adjuvant therapy in patients with ductal carcinoma in situ of the breast: The Pandora's box. *Cancer Treat Rev* 2017;55:1-9. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.01.010
11. Wärnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014;32:3613-8. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2595
12. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33:709-15. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9029
13. McCormick B. 2018 ASTRO Annual Meeting Late-breaking Abstract Selections. *Radiat Oncol Biol* 2018;102:1603. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.048
14. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS, et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33:3938-44. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8588
15. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Sutradhar R, Gu S, Fong C, et al. Omitting radiation therapy after lumpectomy for pure DCIS does not reduce the risk of salvage mastectomy. *Breast* 2018;37:181-6. DOI: 10.1016/j.breast.2017.07.002
16. Kanbayashi C and IH. Current approach and future perspective for ductal carcinoma in situ of the breast. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47:671-7. DOI: 10.1093/jjco/hyx059
17. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, van Leeuwen-Stok AE, Skinner VP, Dif N, et al. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ - The LORD study. *Eur J Cancer* 2015;51:1497-510. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.05.008
18. Francis A, Thomas J, Fallowfield L, Wallis M, Bartlett JMS, Brookes C, et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial. *Eur J Cancer* 2015;51:2296-303. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.017
19. Hwang ES, Hyslop T, Lynch T, Frank E, Pinto D, Basila D, et al. The COMET (Comparison of Operative versus Monitoring and Endocrine Therapy) trial: a phase III randomised controlled clinical trial for low-risk ductal carcinoma in situ (DCIS). *BMJ Open* 2019;9:e026797. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026797
20. Lippey J, Spillane A, Saunders C. Not all ductal carcinoma in situ is created equal: can we avoid surgery for low-risk ductal carcinoma in situ? *ANZ J Surg* 2016;86:859-60. DOI: 10.1111/ans.13659
21. Zhao H, Hei N, Wu Y, Chan W, Lei X, Cameron C, et al. Initiation of and adherence to tamoxifen and aromatase inhibitor therapy among elderly women with ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2017;123:940-7. DOI: 10.1002/encr.30425
22. Shah C, Vicini FA, Berry S, Julian TB, Wilkinson J Ben, Shaitelman SF, et al. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: Evaluating the Role of Radiation Therapy in the Management and Attempts to Identify Low-risk Patients. *Am J Clin Oncol* 2015;38:526-33. DOI: 10.1097/COC.0000000000000102
23. Chadha M, Portenoy J, Boolbol SK, Gillego A, Harrison LB. Is there a role for postmastectomy radiation therapy in ductal carcinoma in situ? *Int J Surg Oncol* 2012;2012:423520. DOI: 10.1155/2012/423520
24. Kelley L, Silverstein M, Guerra L. Analyzing the risk of recurrence after mastectomy for DCIS: A new use for the USC/Van

- nuys prognostic index. *Ann Surg Oncol* 2011;18:459-62. DOI: 10.1245/s10434-010-1335-2
25. Rashtian A, Iganaj S, Amy Liu IL, Natarajan S. Close or Positive Margins After Mastectomy for DCIS: Pattern of Relapse and Potential Indications for Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1016-20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1954
 26. Childs SK, Chen YH, Duggan MM, Golshan M, Pochebit S, Punglia RS, et al. Impact of margin status on local recurrence after mastectomy for ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:948-52. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.2377
 27. Timbrell S, Al-Himdani S, Shaw O, Tan K, Morris J, Bundred N. Comparison of Local Recurrence After Simple and Skin-Sparing Mastectomy Performed in Patients with Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1071-6. DOI: 10.1245/s10434-016-5673-6
 28. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:701-10. DOI: 10.1093/jnci/djt067
 29. Alvarado M, Carter DL, Guenther JM, Hagans J, Lei RY, Leonard CE, et al. The impact of genomic testing on the recommendation for radiation therapy in patients with ductal carcinoma in situ: A prospective clinical utility assessment of the 12-gene DCIS scoreTM result. *J Surg Oncol* 2015;111:935-40. DOI: 10.1002/jso.23933
 30. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Baehner FL, Saskin R, Butler SM, et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:389-98. DOI: 10.1007/s10549-015-3464-6
 31. Rakovitch E, Gray R, Baehner FL, Sutradhar R, Crager M, Gu S, et al. Refined estimates of local recurrence risks by DCIS score adjusting for clinicopathological features: a combined analysis of ECOG-ACRIN E5194 and Ontario DCIS cohort studies. *Breast Cancer Res Treat* 2018;169:359-69. DOI: 10.1007/s10549-018-4693-2
 32. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Sutradhar R, Baehner FL, Miller DP, et al. Multigene Expression Assay and Benefit of Radiotherapy After Breast Conservation in Ductal Carcinoma in Situ. *J Natl Cancer Inst* 2017;109. DOI: 10.1093/jnci/djw256
 33. Weinmann S, Leo MC, Francisco M, Jenkins CL, Barry T, Leesman G, et al. Validation of a Ductal Carcinoma In Situ Biomarker Profile for Risk of Recurrence after Breast-Conserving Surgery with and without Radiotherapy. *Clin Cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res* 2020;26:4054-63. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1152
 34. Lesurf R, Aure MR, Mørk HH, Vitelli V, Lundgren S, Børresen-Dale A-L, et al. Molecular Features of Subtype-Specific Progression from Ductal Carcinoma In Situ to Invasive Breast Cancer. *Cell Rep* 2016;16:1166-79. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.06.051
 35. Raldow AC, Sher D, Chen AB, Recht A, Punglia RS. Cost Effectiveness of the Oncotype DX DCIS Score for Guiding Treatment of Patients With Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34:3963-8. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.8532
 36. Raldow AC, Sher D, Chen AB, Punglia RS. Cost Effectiveness of DCISionRT for Guiding Treatment of Ductal Carcinoma in Situ. *JNCI Cancer Spectr* 2020;4:pkaa004. DOI: 10.1093/jncics/pkaa004
 37. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12:21-9. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70266-7
 38. Donker M, Litière S, Werutsky G, Julien J-P, Fentiman IS, Agresti R, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31:4054-9. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.5077

Plataformas genómicas en la decisión individual en cáncer de mama sin afectación axilar

JOSEFINA CRUZ JURADO¹, LUZ MILVA RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ¹, ISAAC CEBALLOS LENZA¹, BRAULIO MARTÍN CALERO¹, EDUARDO SALIDO²

Servicios de ¹Oncología Médica y ²Anatomía Patológica. Hospital Universitario Canarias. Santa Cruz de Tenerife

RESUMEN

El tratamiento adyuvante en cáncer de mama luminal HER2 negativo con ganglios negativos es principalmente la hormonoterapia. El beneficio adicional de la quimioterapia adyuvante en estas pacientes se produce solo en un porcentaje de casos. Los criterios clínicos que se utilizan como el grado, tamaño tumoral, edad y/o Ki-67 alto, pueden ayudar, pero han demostrado ser insuficientes. El realizar un estudio molecular a través de las plataformas genómicas que están comercializadas para ello nos ayudan a seleccionar mejor a estas pacientes cambiando, en un porcentaje no despreciable de casos, la indicación que los factores clínicos nos sugieren. Las plataformas comercializadas que han conseguido demostrar su utilidad para la selección de pacientes de alto riesgo son MammaPrint, Oncotype, Prosigna, EndoPredict y Breast Cancer Index. Aunque si intentamos compararlas entre sí, de forma retrospectiva, no seleccionan la población de alto riesgo de forma equivalente.

PALABRAS CLAVE: Plataformas genómicas. Oncotype. MammaPrint. Prosigna. EndoPredict. Breast Cancer Index.

INTRODUCCIÓN

El principal tratamiento adyuvante para el cáncer de mama precoz, tras la cirugía local, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, es el tratamiento hormonal. Pero en algunos de estos tumores la quimioterapia puede ofrecer un beneficio adicional. La magnitud de este beneficio depende del riesgo de recurrencia que puede estimarse a través de factores clínicos como el tamaño,

ABSTRACT

The adjuvant treatment in HER2-negative luminal node-negative breast cancer is mainly hormone therapy. The additional benefit of adjuvant chemotherapy in these patients occurs only in a percentage of cases. The clinical criteria that are used such as grade, tumor size, age and/or high Ki-67, can help, but have proven to be insufficient. Carrying out a molecular study through the genomic platforms that are marketed for this, help us to better select these patients, changing in a non-negligible percentage of cases, the indication that clinical factors suggest to us. The commercialized platforms that have managed to demonstrate their usefulness for the selection of high-risk patients are MammaPrint, Oncotype, Prosigna, EndoPredict and Breast Cancer Index. Although if we try to compare them with each other, retrospectively, they do not select the high-risk population in an equivalent way.

KEYWORDS: Genomic platforms. Oncotype. MammaPrint. Prosigna. EndoPredict. Breast Cancer Index.

la afectación axilar y el grado, así como por factores biológicos del tumor, que incluye la expresión génica.

La mayor parte de los tumores receptor hormonal positivo, HER2 negativo, sin afectación axilar, menores de 1 cm (T1b) y todos los tumores menores o iguales a 0,5 cm tienen un buen pronóstico con terapia hormonal y no requieren quimioterapia. Pero en tumores mayores de 1 cm podemos encontrarnos con 2 situaciones:

- Tumores receptor estrogénico positivo, HER2 negativo, de bajo grado, con fuerte positividad al receptor de estrógeno y progesterona, con bajos índices proliferativos, que se denominan luminal A, en los cuales el pronóstico es excelente con tratamiento hormonal adyuvante.
- Por otro lado, podemos tener tumores de alto grado, con alto índice proliferativo y bajos niveles de expresión de receptor de estrógeno y/o de progesterona, que se denominan luminal B, que tienden a ser menos sensibles a tratamiento hormonal y que se pueden beneficiar en mayor medida de tratamiento con quimioterapia.

Aunque tenemos diferentes herramientas clínicas para calcular el riesgo como Predict (1), Adjuvant! Online (2) y cancermath.net (3), estas no pueden considerarse un sustituto del diagnóstico molecular en el que se tiene en cuenta todos los biomarcadores y la relación entre la biología del tumor y los efectos del tratamiento. Para ello, hay diversas plataformas genómicas validadas a nuestra disposición, cuyo papel en el cáncer de mama precoz sin afectación axilar vamos a comentar.

PLATAFORMAS GENÓMICAS

Las plataformas genómicas a nuestra disposición, con mayor nivel de evidencia para guiar las decisiones acerca del tratamiento adyuvante son (4,5):

- MammaPrint.
- Oncotype DX 21 gene Recurrence Score (RS).
- Prosigna: Predictor Analysis of Microarray 50 (PAM50).
- EndoPredict (EP).
- Breast Cancer Index (BCI).

Las principales características de cada una de ellas se describen en la tabla I.

El uso de estas plataformas dentro de la enfermedad precoz luminal sin afectación axilar, para determinar la indicación de quimioterapia adyuvante, viene determinado por las siguientes situaciones:

- Las pacientes con T1aNO tienen un pronóstico excelente con terapia endocrina, por lo que no van a necesitar quimioterapia y no es necesario recurrir a estas plataformas.

TABLA I
PLATAFORMAS GENÓMICAS

<i>MammaPrint</i> (7-9), centralizado en Holanda	Resultado dicotómico	Análisis de 70 genes implicados en todos los aspectos de la biología del tumor: proliferación, angiogénesis, invasión, trasvasación, adhesión de la matriz extracelular usando micromatrices o <i>microarray</i> . Tejido tumoral fresco o congelado. Tejido tumoral incluido en parafina y fijado con formalina	Aprobado por la FDA. Recomendado guías ASCO, ESMO. <i>Nivel de evidencia IA</i>
<i>Oncotype Dx. Recurrence Score</i> (12,13). Centralizado en EE. UU.	Índice RS. Resultado continuo	Análisis de expresión de 21 genes usando qRT-PCR (16 genes de cáncer, 5 genes de referencia). Tejido tumoral incluido en parafina y fijado con formalina para extracción de RNA	Aprobado por FDA. Recomendado guías ASCO, ESMO. <i>Nivel de evidencia IA</i>
<i>Prosigna</i> (20-22). Laboratorios locales	Índice ROR. Resultado continuo. Subtipos moleculares	Análisis de expresión de 50 genes para la identificación del subtipo molecular y 8 genes de control usando qRT-PCR. Tejido tumoral incluido en parafina y fijado con formalina para extracción de RNA y realizar el análisis en el sistema nCounter	Recomendado guías ASCO, ESMO. <i>Nivel de evidencia IB</i>
<i>EndoPredict</i> (23-25). Laboratorios locales	Índice EPclin. Resultado continuo	Análisis de expresión de 12 genes usando qRT-PCR (8 genes de cáncer, 5 genes de limpieza). Bloque en parafina para extraer el ARN y realizar el análisis	Recomendado guías ASCO, ESMO. <i>Nivel de evidencia IB</i>
<i>Breast Cancer Index</i> (28-30). Centralizado en San Diego EE. UU.	BCI. Resultado continuo	Plataforma de multigenes usando qRT-PCR. Combinación de 2 biomarcadores HOXB13/17BR y el índice de grado molecular. Bloque en parafina para extraer el ARN y realizar el análisis	No recomendado guías ASCO

- El uso de estas plataformas se lleva a cabo en mujeres en el que el beneficio de la quimioterapia adyuvante no está claro, esto es, en tumores T1b a T3.
- En pacientes con mutaciones BRCA1 y 2 de la línea germinal pueden beneficiarse de llevar a cabo el uso de las plataformas aunque los datos en este grupo de pacientes es limitado.
- En mujeres que, a pesar de tener indicación de valorar el uso de estas plataformas, no están en situación de recibir quimioterapia, ya sea por contraindicación absoluta por sus comorbilidades, fragilidad o edad muy avanzada, no se deben utilizar.

MAMMAPRINT

Esta es la primera plataforma aprobada para uso comercial en 2007. Aunque inicialmente requería tejido congelado, ha sido adaptada posteriormente para utilizar en tejido en parafina. Esta plataforma ha sido desarrollada por un grupo europeo que analiza 70 genes seleccionando a las pacientes en riesgo genómico alto o bajo de supervivencia libre de metástasis a 5 y 10 años (6). Las características están descritas en la tabla I. Su validez ha sido demostrada de forma independiente por el consorcio TRANSBIG, un grupo de trabajo que incluye 40 socios de 21 países, asociados al Breast International Group (BIG), y que ha sido aprobado su uso por la agencia americana FDA, siendo capaz de distinguir pacientes con alto riesgo de recaída a distancia y muerte de aquellas de bajo riesgo (7). El ensayo MINDACT (8,9) sugiere que esta plataforma puede identificar pacientes con bajo riesgo de recurrencia a distancia a pesar de tener factores clínicos de alto riesgo, y con ello disminuir el uso de quimioterapia seleccionando mejor a las pacientes. En este estudio prospectivo se incluyeron 6693 mujeres, aproximadamente el 80 % eran ganglios negativos y la mayoría eran T1/T2, y excepcionalmente T3, que eran clasificadas como riesgo clínico alto o bajo a través de la plataforma Adjuvant! Online, y riesgo molecular alto o bajo a través de la plataforma de MammaPrint. Se incluyó un 88 % de tumores luminales, un 2 % de tumores HER2+ y un 10 % de tumores triple negativos. En el estudio había 3 grupos de riesgo: el grupo de bajo riesgo tanto clínico como genómico, el grupo de alto riesgo clínico y genómico, y un tercer grupo discordante donde existía el riesgo clínico o genómico discordante. Las pacientes con discordancia entre el riesgo clínico y el genómico por la plataforma eran randomizadas a recibir o no quimioterapia, mientras que el grupo de bajo riesgo recibían tratamiento hormonal y el de alto riesgo quimioterapia y tratamiento hormonal posterior. Un 41 % de pacientes se incluyó en el riesgo bajo, un 27 % en el riesgo alto, un 8 % en el grupo

discordante bajo riesgo clínico, alto riesgo genómico y un 23 % en el grupo alto riesgo clínico, bajo riesgo genómico. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de metástasis, mientras que como objetivos secundarios se establecieron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. La supervivencia libre de metástasis para el grupo de bajo riesgo fue de un 97 %, mientras que el grupo de mal pronóstico fue de un 90 %.

Entre las pacientes, según intención de tratamiento que, en el estudio, tenía bajo riesgo clínico y alto riesgo genómico la supervivencia libre de metástasis con quimioterapia fue del 95,8 % frente al 95 % sin quimioterapia (*hazard ratio* 1,17, 95% IC 0,50-2,28), mientras que las pacientes que tenían alto riesgo clínico de recurrencia pero bajo riesgo genómico por la plataforma MammaPrint, tenían una supervivencia libre de metástasis a 5 años similar con o sin quimioterapia adyuvante (95,9 % vs. 94,4 %, respectivamente, *hazard ratio* = 0,78, 95 % IC 0,50-1,21). Con estos resultados el estudio objetivó que un 46 % de pacientes con riesgo clínico alto pudo evitar la quimioterapia.

ONCOTYPE DX GENE RECURRENCE SCORE (RS)

Esta plataforma genómica, que es una de las más validadas, se compone de 21 genes extraídos de 250 genes candidatos, y que, a través de una fórmula matemática, permite calcular el *recurrence score* (RS) para valorar la supervivencia con terapia endocrina sola, en este caso tamoxifeno, y predice si añadir quimioterapia puede reducir de forma significativa la recurrencia de la enfermedad (10). Para su realización se requiere tejido tumoral en parafina y las características están reflejadas en la tabla I.

Esta plataforma ha sido validada como factor predictivo y pronóstico, que identifica a las pacientes con receptor hormonal positivo y ganglios negativos en el que su pronóstico es tan favorable que el beneficio absoluto de la quimioterapia es muy bajo. Las pacientes en el que el $RS \geq 26$ se benefician de forma significativa de añadir quimioterapia. Por el contrario, aquellas pacientes > 50 años con $RS \leq 25$ no parecen beneficiarse de la quimioterapia, a excepción de las pacientes más jóvenes que pueden experimentar un beneficio (11,12).

El RS ha sido validado como una herramienta pronóstica. El estudio TAILORx evaluó la supervivencia en 9719 mujeres receptor estrogénico positivo, HER2 negativo y ganglios negativos con los siguientes resultados (12):

- Alrededor de 1600 mujeres con $RS \leq 10$ que solo habían recibido tratamiento endocrino sin quimioterapia, la supervivencia libre de enfermedad a 9 años fue de un 84 %.
- Alrededor de 6700 mujeres con un RS entre 11 y 25, que fueron randomizadas a recibir tratamiento

endocrino tuvieron la misma supervivencia libre de enfermedad que aquellas que se randomizaron a recibir quimioterapia y tratamiento endocrino (83 vs. 84 % a 9 años; *hazard ratio* 1,08, 95 % IC 0,94-1,24) (12). La supervivencia global y la supervivencia libre de recidiva a distancia también fueron similares (95 vs. 94 %).

- Entre las 1400 pacientes que tenían un RS ≥ 26 , todas recibieron quimioterapia (principalmente antraciclina y taxanos), la supervivencia libre de enfermedad fue del 76 % a 9 años, y la supervivencia libre de metástasis del 87 % (12,13), los cuales son resultados mejores que los observados en los estudios de validación en ensayos con solo tratamiento endocrino (60-70 % supervivencia libre de metástasis) (10,14). La supervivencia global también mejoró con la administración de quimioterapia en este grupo (15).

Los resultados de TAILORx son similares al ensayo PlanB, así como la evaluación retrospectiva del estudio NSABP B-20, aunque los cortes de RS bajo, intermedio y alto son diferentes para estos estudios (16,17).

Con respecto a aquellas pacientes que presentan un RS intermedio, esto es, entre 16-25, tenemos que hacer unas consideraciones especiales según el estudio TAILORx:

- *Mujeres > 50 años*: no se recomienda quimioterapia, ya que, en un análisis exploratorio del estudio TAILORx, no se objetivó beneficio en esta población (12).
- *Mujeres ≤ 50 años* especialmente a las pacientes con RS entre 21 y 25, o con factores clínicos de alto riesgo se les ofrece quimioterapia. Los factores clínicos en este estudio que se consideran de bajo riesgo son tumores ≤ 3 cm y bajo grado, tumores ≤ 2 cm y grado intermedio, o tumores ≤ 1 cm y alto grado. El resto se consideran de alto riesgo (12).
 - *Pacientes ≤ 50 años, ¿se puede omitir la quimioterapia?* Entre pacientes premenopáusicas menores de 45 años, el beneficio de la quimioterapia en RS intermedio podría deberse a la inducción de la menopausia por la quimioterapia, y en ese caso la supresión ovárica obtendría el mismo beneficio que la quimioterapia.
 - *Pacientes ≤ 50 años donde el uso de la quimioterapia estaría justificado, especialmente en el grupo de RS entre 21 y 25 o factores clínicos de alto riesgo.* Análisis exploratorios dentro de TAILORx en esta población, sugieren que la quimioterapia asociada al tratamiento endocrino se asociaría a un menor riesgo de recidiva a distancia que el tratamiento endocrino, con una diferencia absoluta de 1,6 para RS de 16 a 20 y 6,4 para un RS de 21 a 25 (12). Se benefician de la quimioterapia tanto las pacientes con riesgo clínico bajo como alto (beneficio de un 6,4 vs. 8,7 % respectivamente).

- *Pacientes ≤ 50 años donde el uso de la quimioterapia estaría justificado, en el grupo de RS entre 16 y 20.* Las pacientes de este grupo con riesgo clínico alto la quimioterapia asociada al tratamiento endocrino, disminuye la recidiva a distancia (5,5 vs. 12 % respectivamente), no siendo así en el grupo de riesgo clínico bajo (4,6 vs. 4,8 %).

Actualmente se está trabajando en integrar RS con los factores clínicos, lo que ha dado lugar a la aparición de RSclin (18). Esta herramienta integra RS con datos clínicos como la edad, el grado y el tamaño en un metaanálisis que incluye a 10.004 mujeres afectas de cáncer de mama receptor hormonal positivo HER2 negativo y ganglios negativos que recibieron tratamiento endocrino solo en el estudio B-14 (577 pacientes) y TAILORx (4854 pacientes) o asociando quimioterapia en TAILORx (4573 pacientes). Esta herramienta demuestra en este estudio que consigue mejorar la información pronóstica individualizada respecto al RS o los factores clínicos por separado y se ha corroborado tras validación externa, aunque requiere una validación prospectiva antes de recomendar su uso de forma rutinaria.

PROSIGNA PAM50

Esta plataforma de 50 genes caracteriza al tumor según su subtipo intrínseco. Los resultados se utilizan para generar el riesgo de recurrencia (ROR), que estratifica a las pacientes con receptores hormonales positivos en riesgo alto, medio y bajo. Para su realización se requiere tejido tumoral en parafina. Las características podemos verlas en la tabla I. En un análisis inicial que incluyeron 700 muestras, se definió el ROR *score* mediante el subtipo intrínseco y el tamaño tumoral. El ROR predice el pronóstico de forma significativa entre pacientes con cáncer de mama ganglios negativos (19).

La utilidad pronóstica de esta plataforma y del ROR *score* se ha demostrado en varios estudios (20,21).

- En un análisis de 1017 pacientes posmenopáusicas tratadas con tamoxifeno o anastrozol adyuvante (ensayo ATAC) (21), ROR se relacionaba con el riesgo de recidiva a distancia a 10 años tanto en ganglios negativos como positivos y añadió información pronóstica en todos los subgrupos de pacientes. En este mismo estudio retrospectivo del ensayo ATAC se comparó el ROR con Oncotype DX 21 genes RS en la estratificación de pacientes receptor hormonal positivo HER2 negativo y ganglios negativos. ROR clasificó más pacientes HER2 negativos y ganglios negativos en el grupo de alto riesgo y menos en el grupo de riesgo intermedio comparado con RS.
- En un análisis de 1478 pacientes posmenopáusicas que participaron en el ensayo ABCSG-8;

la estimación de supervivencia libre de recaída a 10 años fue de 96,7, 91,3 y 79,9 % en el grupo de bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente basado en el ROR, independientemente de presentar afectación ganglionar o no (22).

ENDOPREDICT

Esta plataforma de 12 genes, que incluye 3 de referencia y 1 de control, calcula el pronóstico a través de extracción de ARN de tejido en parafina mediante RT-PCR. La combinación de EndoPredict con los factores clínicos de tamaño tumoral y estado ganglionar da como resultado final EndoPredict Clin (EPClin), estableciendo 2 categorías según la puntuación: si la puntuación EndoPredict es < 5 ($< 3,3$ EPCLin) son pacientes de bajo riesgo, mientras que, cuando la puntuación EndoPredict es > 5 ($> 3,3$ EPCLin) son pacientes de alto riesgo. Esta plataforma ha sido validada usando los datos de los estudios ABCSG-6 y ABCSG-8 (23), siendo su valor pronóstico independiente de los factores pronósticos convencionales. Las pacientes que tuvieron como resultado un bajo riesgo, un 49 % de un total de 1702 pacientes incluidos, mostraron una supervivencia libre de recidiva a distancia de un 96,29 % (93,48 %-99,11 %) entre 5 y 10 años de seguimiento. Se ha comparado el uso de EPCLin en este grupo de pacientes con otras guías clínicas como las NCCN, Consenso de St. Gallen o la Guía S3 Alemana (24). Tras 10 años, la reducción de riesgo absoluta entre bajo y alto riesgo según estas guías clínicas, va de un 6,95 a 11,2 %, mientras que es de un 18,7 % para EPCLin. EPCLin reasigna entre un 58-61 % de mujeres clasificadas como riesgo intermedio alto (según las guías clínicas) a riesgo bajo. Las pacientes reclasificadas a riesgo bajo mostraron el riesgo de un 5 % de aparecer metástasis a distancia a los 10 años.

En una base de datos prospectiva alemana de 869 pacientes con cáncer de mama precoz receptor hormonal positivo, HER2 negativo, EPCLin cambió en un 33,3 % de casos la terapia recomendada, escalando a utilizar la quimioterapia en un 19,2 % y a desescalar sin quimioterapia a un 14,1 % de las pacientes (25).

Los resultados de EPCLin en comparación de forma retrospectiva con otras plataformas genómicas parecen similares aunque no hay datos prospectivos en ensayos randomizados que lo demuestren (26,27).

BREAST CANCER INDEX (BCI)

Esta plataforma genómica, BCI, es un modelo de índice de riesgo continuo de dos biomarcadores: índice de grado molecular (MGI) y relación HOXB13: IL17BR (H:I) (28). Al igual que el resto de plataformas, se requiere tejido tumoral en parafina para su realización. Sus características se reflejan en la tabla I. El MGI es

un predictor de cinco genes que recapitula el grado del tumor y/o la proliferación y es altamente pronóstico en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal+. H:I, que se desarrolló independientemente del grado del tumor y/o la proliferación, es un pronóstico de recidivas distantes tempranas y tardías y predice el beneficio hormonal adyuvante y adyuvante prolongado en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal+, ganglios- en estadios precoces que no han recibido quimioterapia adyuvante (29). MGI junto con H:I proporciona un pronóstico más preciso que cualquiera de los biomarcadores solos. Se ha demostrado que el BCI delimita significativamente el riesgo de recurrencia de 0 a 10 años más allá de los factores clínico-patológico (30).

Doscientas noventa y nueve muestras se recogieron de forma retrospectiva del estudio NCIC CTGMA.14, en el cual las pacientes con cáncer de mama precoz, receptor hormonal+ eran randomizadas a recibir tamoxifeno vs. tamoxifeno y oestrone. Doscientas noventa y dos de ellas se realizó BCI, 146 de cada rama. La supervivencia libre de recaída ajustada a 10 años para un índice BCI bajo, intermedio y alto fue del 85,5 %, 83,9 % y 74,7 % (hazard ratio 2,34 95 % 1,33-4,11; $p = 0,004$) (31).

OTRAS PLATAFORMAS EN INVESTIGACIÓN

Otras plataformas en estudio que no están validadas, pero que están en investigación:

- *Genomic grade index*. Es una firma de 97 genes que distingue mejor entre grado 1 histológico y grado 3 (32). Puede reclasificar los grados 2 entre 2 grupos de alto y bajo riesgo, mejorando el valor pronóstico del grado histológico. Validaciones posteriores en varias series de pacientes tratados con tamoxifeno, mostraron que tiene valor pronóstico, independientemente de los factores pronósticos clásicos similares a Oncotype (33).
- *IHC4*. Una alternativa a los análisis genómicos, es esta herramienta en la que se usa la inmunohistoquímica con los 4 marcadores estándar (receptores de estrógenos, receptores de progesterona, HER2 y Ki-67). Tiene un perfil pronóstico similar al Oncotype (34). Y no es una simple combinación de factores, sino que es un test analítico validado en un laboratorio central usando de forma estricta el teñido y la lectura de dichos factores, y los resultados se insertan en una ecuación multifactorial obteniendo una puntuación que clasifica a los pacientes en grupos de riesgo (34). No obstante, IHC4 (y una segunda versión, IHC4+) tiene problemas de implementación en distintos laboratorios para ser reproducible y no está claro qué punto de corte se debe usar. Nuestra propia experiencia con este test y su correlación con EndoPredict no ha sido satisfactoria (aceptado, St. Gallen 2021).

COMPARATIVA DE LAS DIFERENTES PLATAFORMAS

Como ya hemos visto, estas 5 plataformas genómicas disponibles para evaluar el riesgo de recurrencia en el cáncer de mama temprano son pronósticas, sin embargo difieren en la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo, lo que genera diferencias potenciales en la utilidad clínica y las decisiones de tratamiento. De forma retrospectiva se ha hecho una revisión bibliográfica sistemática, abordando la cuestión de la discordancia en las clasificaciones de grupos de riesgo genómico, con estas cinco pruebas disponibles comercialmente. Revisa los resultados de 14 estudios disponibles en la literatura que compararon distintas puntuaciones genómicas y las correspondientes clasificaciones de grupos de riesgo entre sí cuando se realizaron dos o más ensayos en la misma muestra de tumor, y usaron Oncotype DX RS como base para la comparación (35).

La discordancia general en la categorización del riesgo entre el ensayo Oncotype DX RS y otros ensayos genómicos osciló entre 42 y 66 %. Las comparaciones más frecuentes se realizaron entre el ensayo Oncotype DX RS y MammaPrint (n = 4) y el ensayo Oncotype DX RS y Prosigna ROR (n = 3). En las comparaciones del ensayo Oncotype DX RS versus MammaPrint, las discordancias menores variaron del 26 al 38 % de los casos, mientras que las discordancias mayores variaron

del 19 al 25 % de los casos. Al comparar el ensayo Oncotype DX RS con el Prosigna ROR, las discrepancias menores variaron del 37 al 45 % de los casos, mientras que las discordancias mayores variaron del 3 al 20 % de los casos. En el único estudio disponible que comparó el ensayo Oncotype DX RS versus EndoPredict/EndoPredict clin, se detectó discordancia menor en el 29 % de los casos, mientras que la discordancia mayor osciló entre el 18 % y el 21 % de los casos, y se observó una discordancia general en el 47-50 %. Al comparar el ensayo Oncotype DX RS con el BCI, se produjeron discrepancias menores en el 37 % y discordancias importantes en el 5 % de los casos.

Al analizar la distribución de grupos de riesgo por estudios, entre todos los estudios, la puntuación genómica de alto riesgo se clasificó en un rango del 11,5 al 63 % de los pacientes. De estos ensayos genómicos, el ensayo Oncotype DX RS clasifica la proporción más pequeña de pacientes como de alto riesgo (11,5 %), mientras que EndoPredict clin clasifica el mayor porcentaje de pacientes como de alto riesgo (63 % para EndoPredict y 48,4 % para EndoPredict clin). Incluso cuando se comparan con Prosigna ROR y BCI, los cuales, al igual que el ensayo Oncotype DX RS, clasifican a los pacientes en tres categorías de riesgo, la prueba Oncotype DX RS da como resultado el porcentaje más bajo de pacientes de alto riesgo (Fig. 1).

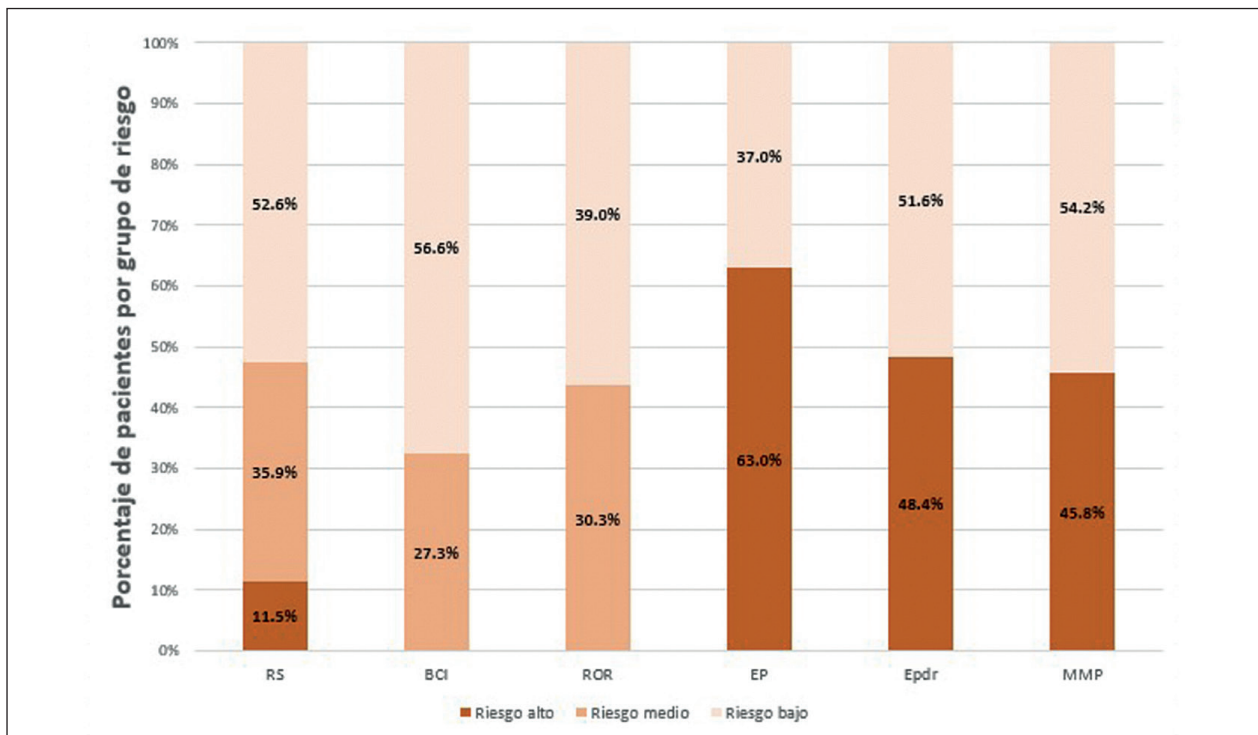


Fig. 1. Comparación de clasificación de riesgo de Oncotype DX RS con otras plataformas genómicas en cáncer de mama precoz. Distribución de grupos de riesgo RS: RS < 18 bajo riesgo; RS 18-30 riesgo intermedio, RS > 30 riesgo alto. Int J of Cancer 2019;145;4:882-93 (RS: Oncotype DX RS; BCI: Breast Cancer Index; ROR: Prosigna; EP: EndoPredict; EPclin: EndoPredict clin; MMP: MammaPrint).

El estudio OPTIMA realizó cuatro pruebas de pronóstico en los mismos bloques tumorales, incluidas tres pruebas genómicas: RS de Oncotype DX, ROR de Prosigna y MammaPrint, así como IHC4 (36). En este estudio comparativo cada prueba clasificó a los pacientes de manera diferente, con acuerdos generales relativamente bajos entre dos pruebas cualesquiera basadas en valores de Kappa que varían entre 0,33 y 0,60 (36). El porcentaje más alto de puntuación genómica de bajo riesgo se logró mediante RS (81 %), seguido de IHC4 (72 %), ROR (65 %) y MammaPrint (61,4 %).

Otro estudio que compara la estratificación de riesgo de MammaPrint y EndoPredict mostró una mala correlación entre las dos pruebas y señaló que después de los resultados de EndoPredict en el estudio se habría producido un cambio en las decisiones de terapia a favor de agregar quimioterapia a la terapia hormonal en el 38% de los pacientes (37).

A modo de conclusión podemos decir que las plataformas genómicas validadas tienen valor pronóstico en cuanto al riesgo de recurrencia a distancia y algunas de ellas han demostrado capacidad predictiva del beneficio de quimioterapia, resultando coste-eficaz si se compara con no hacer la prueba (38,39). No obstante, cada uno de los cinco ensayos genómicos más comunes en uso clínico para el cáncer de mama temprano estratifica el riesgo de los pacientes de manera diferente, lo que conlleva implicaciones para el uso potencial de la quimioterapia adyuvante. La proporción de pacientes clasificados como de alto riesgo difiere en estas pruebas, sin embargo, no está claro si esto puede dar lugar a un tratamiento insuficiente o excesivo. Incluso cuando la distribución de los grupos de riesgo parece similar entre los ensayos existe una discordancia considerable en la clasificación de los pacientes en estos grupos. En definitiva, la utilidad clínica de estas plataformas genómicas se evaluaría mejor en ensayos clínicos prospectivos con el poder estadístico adecuado.

Agradecimientos: agradecemos a Ayelen Ramos su ayuda en la preparación de la gráfica.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Josefina Cruz Jurado
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Canarias
Carretera Ofra, s/n
38320 San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife
e-mail: jcruzjurado@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Gray E, Marti J, Brewster DH, et al. Independent validation of the PREDICT breast cancer prognosis prediction tool in 45.789 patients using Scottish Cancer Registry data. *Br J Cancer* 2018;119:808.
- Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(4):980-91.
- CancerMath. Available from: <http://cancer.lifemath.net/> (Accessed on July 24, 2019).
- Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:1134.
- Buyse M, Loi S, Van't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70 gene prognostic signature for women with node negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1183.
- van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.
- Buyse M, Loi S, van't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1183-92.
- Piccari M, Rutgers E, Van't Veer L, et al. Primary analysis of the EORTC 1004/BIG 3-04 MINDACT study: a prospective, randomized study evaluating the clinical utility of the 70 gene signature (MammaPrint) combined with common clinical-pathological criteria for selection of patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes. *Cancer Res* 2016;76S:AACR#CT039.
- Cardoso F, Van't Veer L, Bogaerts J, et al. 70 gene-signature as an aid to treatment decisions in early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:717-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1602253
- Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen treated node negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817.
- Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20 year risks of breast cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *NEJM* 2017;377:1836.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy guided by a 21 gene expression assay in breast cancer *NEJM* 2018;379:111.
- Sparano JA, Gray RT, Makower DF, et al. Clinical outcomes in early breast cancer with a high 21-gene recurrence score of 26 to 100 assigned to adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: A second analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6:367.
- Geyer CE, Tang G, Mamounas EP, et al. 21-gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2018;4:37.
- Ma SJ, Oladeru OT, Singh AK. Association of adjuvant chemotherapy with overall survival in patients with early stage breast cancer and 21-gene recurrence scores of 26 or higher. *JAMA Netw Open* 2020;3:e203876.
- Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node negative estrogen receptor positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726.
- Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al. West German Study Group Phase III PlanB trial: First prospective outcomedata for the 21 gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 2016;34:2341.
- Sparano JA, Cragger MR, Tang G, et al. Development and validation of a tool integrating the 21 gene recurrence score and clinical-pathological features to individualize prognosis and prediction of chemotherapy benefit in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;JCO2003007.
- Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160.
- Chia SK, Bramwell VH, Tu D, et al. A 50 gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res* 2010; 18:4465.
- Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of

- PAM50 risk of recurrence score with Oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:2783.
22. Gnant M, Filipits M, Greil R, et al. Predicting distant recurrence in receptor positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using PAM50 risk of recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 2014;25:339.
 23. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, et al. The Endopredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER +/-HER – breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013;109:2959.
 24. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, et al. Endopredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24(3):640-7. Available form: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds334>
 25. Almstedt K, Mendoza S, Otto M, et al. Endopredict in early hormone receptor positive, Her 2-negative breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2020;182:137-46.
 26. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, et al. Comparison Endopredict an EPclin with Oncotype DX recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J BNatl Cancer Ins* 2016;108.
 27. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:545.
 28. Ma XJ, Salunga R, Dahiya S, et al. A five-gene molecular grade index and HOXB13:IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:2601-8.
 29. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, et al. Breast Cancer Index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res* 2013;19:4196-205.
 30. Jerevall PL, Ma XJ, Li H, et al. Prognostic utility of HOXB13:IL17BR and molecular grade index in early-stage breast cancer patients from the Stockholm trial. *Br J Cancer* 2011;104:1762-9.
 31. Sgroi DC, Chapman JAW, Badovinac-Crnjevic T, et al. Assessment of the prognostic and predictive utility of the breast cancer index (BCI): an NCIC CTG MA.14 study. *Breast Cancer Research* 2016;18:1.
 32. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer; understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:262.
 33. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, et al. Definition of clinical distinct molecular subtypes in estrogen receptor positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol* 2007;25:1239.
 34. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4273.
 35. Varga S, Sinn P, Seidman AD, et al. Summary of head to head comparisons of patient risk classifications by the 21-gene Recurrence Score (RS) assay and other genomic assays for early breast cancer. *Int J of Cancer* 2019;145(4):882-93.
 36. Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, et al. Comparing breast cancer multiparameter tests in the OPTIMA prelim trial: no test is more equal than the others. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djw050.
 37. Bosl A, Spitzmuller A, Jasarevic Z, et al. MammaPrint versus EndoPredict: poor correlation in disease recurrence risk classification of hormone receptor positive breast cancer. *PLoS One* 2017;12:e0183458.
 38. Harnan S, Tappenden P, Cooper K, et al. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2019;23(30):1-328.
 39. Ontario Health (Quality). Gene Expression Profiling Tests for Early-Stage Invasive Breast Cancer: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2020;20(10):1-234.

Plataformas genómicas en la decisión individual en cáncer de mama con afectación axilar

ISAURA FERNÁNDEZ^{1,2}, DIEGO PEREIRO CORBACHO¹, LIDIA VÁZQUEZ TUÑAS^{1,2}, CARME GARCÍA BENITO¹, CLARA GONZÁLEZ OJEA¹, ALBERTO GARRIDO FERNÁNDEZ¹, JOAQUÍN CASAL RUBIO^{1,2}

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo. ²Instituto de Investigación Galicia Sur (IIGS). Vigo

RESUMEN

En los últimos años, los avances en la precisión del diagnóstico y el pronóstico del cáncer de mama han permitido la implantación de una medicina más individualizada. Uno de estos avances han sido las plataformas genómicas que han demostrado ser más precisas como herramienta pronóstica que los estudios de inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de mama precoz, receptores hormonales positivos, HER2 negativo y, en algunos casos, también han demostrado capacidad predictiva de beneficio de la quimioterapia. En la actualidad ya se aplican de manera amplia en la enfermedad con ganglios negativos, pero su utilización en ganglios positivos es más reciente y presenta más controversias. En este artículo, revisamos el uso de estas pruebas en la enfermedad con ganglios positivos, y los estudios más recientes que enfatizan su uso, además de revisar las guías clínicas y las directrices más recientes.

PALABRAS CLAVE: Ganglios positivos. Cáncer de mama luminal. Plataformas genómicas.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad con receptor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y receptores estrogénicos (RE) positivos es el tipo más frecuente de cáncer de mama (CM) en fase inicial en mujeres posmenopáusicas.

En general, la quimioterapia (QT) adyuvante disminuye el riesgo de recidiva y mejora la supervivencia, pero los beneficios absolutos en pacientes con bajo ries-

ABSTRACT

In recent years, improvements in the accuracy of breast cancer diagnosis and prognosis have allowed for more individualized medicine. One of these advances are genomic assays that have demonstrated greater accuracy as a prognostic tool than immunohistochemistry studies in patients with early breast cancer, hormone receptor positive, HER2 negative and, in some cases, they have also demonstrated predictive capacity for benefit from chemotherapy. They are now widely applied in node-negative disease, but their use in node-positive disease is more recent and more controversial. In this article, we review the use of these tests in node-positive disease, and the most recent studies emphasizing their use, as well as reviewing the most recent clinical guidelines and directives.

KEYWORDS: Node positive. Luminal breast cancer. Genomic platforms.

go de recidiva pueden ser pequeños. Por lo tanto, en la decisión de ofrecer quimioterapia debemos tener en cuenta en mayor o menor medida factores relacionados con la paciente (edad, estado menopáusico y comorbilidad) y factores relacionados con la enfermedad (tamaño tumor, grado, multifocalidad, subtipo histológico, infiltración linfovascular [ILV], afectación axilar o Ki-67), destacando entre todos ellos la afectación axilar como uno de los factores pronóstico clásicos de alto riesgo para indicar tratamiento con quimioterapia.

PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA PRECOZ

La quimioterapia adyuvante ha demostrado una reducción del riesgo relativo de mortalidad por cáncer de mama de aproximadamente el 20 al 30 por ciento, independientemente del tamaño, el estadio, el grado, el estado del RE y de si las pacientes recibieron terapia endocrina, según los metaanálisis del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) de 100.000 y 37.000 pacientes (1). Esto se traduce en un beneficio absoluto aproximado de alrededor del 7 %, entre todas las pacientes (36 frente a 29 por ciento; RR 0,79, IC del 95 %: 0,72-0,85). Sin embargo, el CM con afectación axilar (N+) presenta una tasa de recidiva casi 2 veces superior que los tumores con ganglios linfáticos negativos (N0), en ausencia de quimioterapia. Dada la mayor probabilidad de recaída en los CM N+, el beneficio absoluto de la quimioterapia es mayor en este subgrupo, y por lo tanto se acepta de manera generalizada su uso. En la actualidad, con la optimización de los tratamientos locales y adyuvantes más eficaces (p. ej., inhibidores de la aromatasa [IA], bifosfonatos), además del conocimiento de que el beneficio terapéutico puede ser muy diferente en función de los subtipos intrínsecos, la positividad de los ganglios linfáticos podría no conferir el mismo grado de riesgo elevado que antes. Además, en los ensayos en CM precoz N0, se ha demostrado que la quimioterapia no ofrece beneficio en los tumores con *recurrence score* (RS) bajo, por lo que el beneficio absoluto de la quimioterapia puede ser incluso menor de lo que se pensaba. Por otro lado, al contrario que el metaanálisis del EBCTCG comentado anteriormente, los datos del entorno neoadyuvante sugieren que la quimioterapia puede no aportar beneficios en muchas pacientes con enfermedad con RE positivo y HER2 negativo (2).

En este sentido, sería lógico y útil que se pudiera identificar un subgrupo de pacientes con enfermedad N+ (al igual que ha ocurrido con el N0) cuyo pronóstico es tan bueno que, aunque la quimioterapia reduzca el riesgo relativo en un 20 o 30 por ciento, el beneficio absoluto no superaría el 1 a 3 por ciento, y este es aproximadamente el riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal de la quimioterapia, por lo que sería razonable evitar la quimioterapia en dicho subgrupo, si se pudiera identificar.

En la actualidad disponemos de varias plataformas genómicas para calcular el riesgo de recaída y, en base a ello, decidir qué pacientes son subsidiarias de recibir tratamiento adyuvante con quimioterapia.

PLATAFORMAS GENÓMICAS

La aparición de las técnicas de genómica (que evalúan el ADN) y transcriptómica (que evalúan el ARN) y

la capacidad de medir simultáneamente la expresión de miles de genes ha llevado a la identificación de perfiles de pronóstico basados en la biología, varios de los cuales han sido validados y están en uso clínico.

Repasaremos las principales plataformas disponibles y sus niveles de evidencia para guiar las decisiones sobre el tratamiento adyuvante en CM precoz N+:

- *Oncotype DX 21-gene Recurrence Score (RS)*.
- *perfil de 70 genes de Amsterdam (MammaPrint)*.
- *EndoPredict (EP)*.
- *Predictor Analysis of Microarray 50 (PAM50)*.
- *Breast Cancer Index (BCI)*.

Diversas plataformas han validado su papel pronóstico en CM con axila negativa, sin embargo existe menos evidencia sobre su papel en ganglios positivos, y, aunque tenemos resultados de 2 estudios fase III, los resultados a largo plazo son todavía preliminares.

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) señala que, aunque existen varios ensayos pronósticos para estimar el riesgo de recurrencia, solo el RS ha sido validado para predecir el beneficio de añadir quimioterapia adyuvante para reducir aún más el riesgo de recurrencia (3).

En la tabla I se muestran las principales plataformas genómicas y las diferencias entre las mismas en cuanto a nivel de evidencia en población CM N+.

Revisaremos en detalle las principales plataformas y los estudios que validan su papel pronóstico y, en su caso, predictivo de beneficio de tratamiento.

ONCOTYPE DX 21-GENE RECURRENCE SCORE (RS)

En la actualidad está incorporado en varias guías de estadificación, diagnóstico y/o tratamiento para el CM precoz: ASCO, NCCN, ESMO, NICE o St. Gallen, y además ha sido incluido en la 8.ª edición de la AJCC (4), y validado como herramienta pronóstica y predictiva en CM precoz N0.

Los datos que apoyan el uso de RS en la enfermedad con ganglios linfáticos positivos para identificar este subgrupo de buen pronóstico son más preliminares, destacaremos los estudios más relevantes y especialmente el estudio RxPONDER al tratarse de un estudio prospectivo, en fase III (5).

En la figura 1 se explican los puntos de corte de los estudios iniciales, estudios de registro y del estudio prospectivo fase III RxPONDER.

Estudio TransATAC (6)

Se trata de un estudio traslacional diseñado de forma prospectiva sobre muestras del ensayo ATAC, conocido como estudio transATAC (6) en el que participaron mujeres posmenopáusicas con CM precoz.

TABLE I
PRINCIPALES PLATAFORMAS GENÓMICAS CON ESTUDIOS EN GANGLIOS POSITIVOS

	<i>Oncotype DX</i>	<i>MammaPrint</i>	<i>PAM50</i>	<i>EndoPredict</i>	<i>BCI</i>
Estudios prospectivos	RxPONDER (23) (fase III)	MINDACT (27-29) (fase III) PROMIS (30)	OPTIMA (42)	NA	NA
Estudios retrospectivos	SWOG-8814 (7), TransATAC (6), SEER 18 (18-21), WSG-ADAPT (13,14)	Análisis de 7 estudios	TransATAC (39) ABC8G 8 (37) DBC8G (40)	ABCSG 8-BCSG 6 (43) GEICAM 9906 (45)	STOCKHOLM (47) TransATAC ATTOM (48,54) MA 17 (54)
Valor pronóstico	Sí, RR 10 años	Sí, RR 10 años	Sí, RR 10 años Predice recaídas tardías	Sí, RR 10 años	Sí, RR 10 años Predice recaídas tardías
Valor predictivo	Sí	No	Sí, potencial beneficio de terapia extendida. No en NCCN	No	Sí, beneficio de terapia extendida
Recomendaciones guías	NCCN v 4.2021 Posmenopáusicas N1: evidencia 1 Premenopáusicas N1: evidencia 2A Recomendado por ESMO* junto a factores clinicopatológicos	NCCN v 4.2021 N1: evidencia 1 Recomendada ASCO** St. Gallen Recomendado por el 80,9 % de panelistas en mujeres > 50 años 1-2 g+	NCCN v4.2021 evidencia 2A Recomendado por ESMO* junto a factores clinicopatológicos	NCCN v4.2021 evidencia 2A Recomendado por ESMO* junto a factores clinicopatológicos	NCCN v4.2021 evidencia 2A Recomendado por ESMO* junto a factores clinicopatológicos
Recomendado por					
ESMO*					
junto a factores					
clinicopatológicos					

*ESMO lo que establece es una pauta de NO recomendación de plataformas en determinados casos:

- Comorbilidad que contraindique QT
- Tumores de muy bajo riesgo por características clinicopatológicas (pT1a, pT1b, G1, ER alto, pN0)
- Subtipos histológicos de pronóstico excelente (carcinoma papilar encapsulado de bajo grado, carcinoma tubular invasivo)
- 1-3 g+ con otros factores de riesgo coexistentes o ≥ 4 ganglios positivos

**Las guías de ASCO son de 2019, no están actualizadas, sólo pacientes de alto riesgo por factores clínicos, y especifican que se debe informar a las pacientes que no puede excluirse el beneficio de QT.

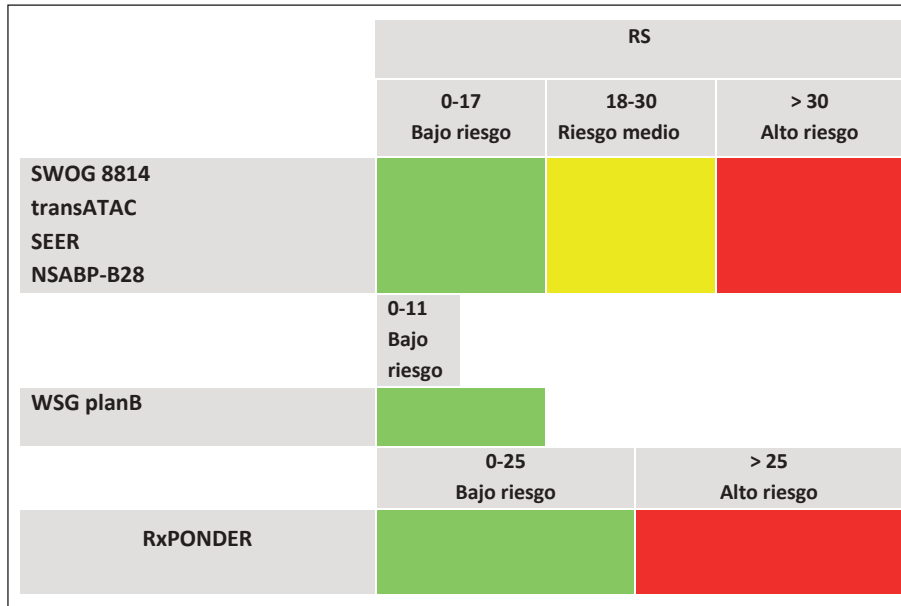


Fig. 1. Estudios en N+ con Oncotype DX (rojo: alto riesgo; verde: bajo riesgo; amarillo: riesgo intermedio).

Este estudio evaluó 1231 muestras tumorales de las 9366 pacientes incluidas en el estudio ATAC, de las cuales 243 pacientes tenían afectación de 1-3 ganglios y 63 pacientes tenían 4 o más ganglios afectados. El riesgo de recidiva a distancia (RRd) a los 9 años fue del 17, 28 y 49 % para los pacientes con un RS inferior a 18, RS entre 18-30, y RS \geq 31, respectivamente, independiente de si eran N0 o N1, aunque hay que destacar que las pacientes con \geq 4 ganglios positivos tenían un mayor RRd para cualquier resultado de RS.

Estudio SWOG 8814 (7)

Este estudio fase III evaluaba el tamoxifeno solo frente a la quimioterapia (ciclofosfamida, doxorubicina y fluorouracilo) con tamoxifeno concomitante o posterior en pacientes posmenopáusicas pN+. Se analizó el RS en muestras tumorales archivadas de pacientes incluídas en el estudio.

La capacidad pronóstica de la RS se demostró en 148 pacientes del brazo de solo tamoxifeno, el 64 % y el 36 % de las cuales tenían de 1 a 3 y 4 o más ganglios positivos, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 10 años ajustada por el número de ganglios positivos fue del 60 % en las que tenían un RS inferior a 18, del 49 % en las que tenían un RS de 18 a 30 y del 43 % en las que tenían un RS de 31 o más ($p = 0,017$) (7).

Para evaluar el valor predictivo del RS en el SWOG 8814, se compararon los resultados entre las pacientes del brazo de solo tamoxifeno ($n = 148$) y las que recibieron quimioterapia seguida de tamoxifeno ($n = 219$). Entre las pacientes con RS menor de 18 o RS 18-30 no

hubo beneficio en SLE con la quimioterapia (RS < 18: HR, 1,02; IC 95 %, 0,54-1,93; $p = 0,97$; RS 18-30: CRI, 0,72; IC 95 %, 0,39-1,31; $p = 0,48$), mientras que se observó un beneficio significativo en aquellas con RS de 31 o más (CRI, 0,59; IC 95 %, 0,35-1,01; $p = 0,033$). Los resultados fueron similares en cuanto a la supervivencia específica por CM (SECM) y la supervivencia global (SG). Al ajustar por el número de ganglios positivos, hubo una interacción significativa entre el efecto continuo del RS y la quimioterapia sobre la SLE ($p = 0,053$), en particular en los primeros 5 años ($p = 0,029$). Aunque estos datos son convincentes, el tamaño de la muestra fue pequeño y el estudio tiene poca potencia. Además, el ensayo principal se realizó hace más de 25 años y, por lo tanto, no refleja el uso ni los esquemas de QT utilizados actualmente (8).

Estudio PlanB (9,10)

El estudio PlanB (9,10) es un estudio fase III, que incluye 3.198 pacientes RH+, HER2-, de las cuales un 41,1 % eran N+ y un 32,5 % grado III. El estudio evaluaba 2 regímenes de tratamiento con y sin antraciclinas. Se realizó de forma prospectiva un análisis de RS y, tras una enmienda, se decidió no administrar quimioterapia a las pacientes con RS \leq 11 ($n = 348$, de las que un 40 % ($n = 110$) presentaban entre 1 a 3 ganglios +. Se encontró que con una mediana de seguimiento de 35 meses, la SLE a los 3 años era del 98 %. Aunque no se proporcionó un análisis de subgrupos de pacientes con afectación axilar y bajo RS, los resultados sugieren que se podría evitar la quimioterapia en pacientes con enfermedad ganglionar limitada si el RS es bajo (11,12).

Aquí cabe mencionar el *ensayo WSG- ADAPT* que reclutó a aproximadamente 4900 pacientes utilizando un innovador diseño en “paraguas”. Las pacientes fueron estratificadas en 3 grupos en función de la biopsia central: grupo HR+/HER2-, grupo HR+/HER2+ y grupo HR-/HER2+ (13). Los primeros resultados de eficacia se comunicaron en el reciente Simposio de Cáncer de Mama de San Antonio 2020 (13,14). Después de 3 semanas de tratamiento con HT preoperatoria, las pacientes con CM de alto riesgo clínico N- o N+ (≤ 3) recibieron HT si el RS era 0-11 o con RS 12-25 y había respuesta de disminución de Ki-67. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 96 % independientemente de la edad.

Análisis del NSABP-B28 (15)

El ensayo NSABP B-28 aleatorizó a los pacientes pN+ a la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida con o sin paclitaxel. Se analizó el RS de manera retrospectiva en 1065 pacientes; La SLE a 10 años fue del 75,8 % para RS < 18, 57,0 % para RS de 18-30 18 y 48,0 % para RS ≥ 31 ($p < 0,001$). El RS también se correlacionó con la SLRd, SG y SECM (15).

PACS 01 (16)

Entre los 530 pacientes pN+ del ensayo PACS-01 aleatorizados a quimioterapia con fluorouracilo, epirrubina y ciclofosfamida con o sin docetaxel, el resultado de RS volvió a estar fuertemente asociada con la recidiva a distancia, la SLE y la SG en el análisis multivariable (todas las $p < 0,001$) (16).

ECOG 2197 (17)

Este ensayo incluyó a pacientes pN+ y pN0 de alto riesgo, aleatorizados a doxorubicina con ciclofosfamida o docetaxel. Entre 465 pacientes, el 44 % tenía de 1 a 3 ganglios positivos. El RS superó a una versión modificada de la herramienta Adjuvant! Online, que utiliza factores de riesgo clinicopatológicos tradicionales, en la predicción del riesgo de recidiva a 5 años (17).

Datos poblacionales: SEER (18-21)

Wang y cols. (18) evaluaron los resultados de RS en 4.059 pacientes pT1-2 pN1 de la base de datos Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). Los puntos de corte de RS fueron los mismos que los del estudio TAILORx, las pacientes con RS 11-25 y

RS > 25 frente a RS < 11 experimentaron una SECM y una SG inferiores, independientemente del estadio pronóstico patológico de la 8.ª edición de la AJCC.

Hubo una correlación positiva entre los grupos de riesgo de RS y el estadio de pronóstico patológico, encontrándose un 22 % de los estadios IA como bajo riesgo por RS frente a un 3,4 % en los pacientes estadio IIB. Por el contrario, el porcentaje de pacientes de alto riesgo de RS aumentó del 8,3 % en los pacientes en estadio IA al 57,3 % en el estadio IIB. Además se encontraron puntuaciones de RS más altas en pacientes con características clinicopatológicas más agresivas como la enfermedad de grado III y estado de RP negativo. Sin embargo, la discordancia entre el riesgo clínico definido por el grado del tumor y el riesgo genómico definido por la RS se ha demostrado en hasta el 30 % de las pacientes tanto en N0 como en N+, destacando el potencial de los ensayos genómicos para refinar el pronóstico más allá de los factores clinicopatológicos tradicionales (19,20).

Con una mediana de seguimiento de 57 meses, se encontraron diferencias significativas entre los grupos de riesgo de RS con respecto a la SECM y la SG, y en el análisis multivariante tanto el RS como el estadio pronóstico patológico de la AJCC fueron factores pronósticos independientes para la SECM y la SG. Entre las pacientes con RS de bajo riesgo, no había diferencias en SECM ni SG entre los distintos estadios de pronóstico patológico. Por el contrario, para los pacientes con RS intermedio, hubo diferencias significativas en SECM y SG en el estadio patológico IA, en función del RS, esto apoyaría la utilización del RS como herramienta pronóstica superior al estadio patológico tanto en enfermedad N0 como N+ (21).

Otro análisis de datos de la SEER de 3.919 pacientes con 1-3 ganglios implicados y RS < 18 mostró tasas de SECM a 5 años del 92,8 %, 95,1 %, 97,1 %, 99,4 % y 98,9 % para pacientes con ≥ 4 , 3, 2, 1 ganglio implicado y micrometástasis, respectivamente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el seguimiento es corto, que entre el 18 % y que el 59 % de las pacientes fueron tratadas con quimioterapia, aunque los datos sobre la quimioterapia no suelen notificarse al SEER y no se tenía en cuenta el papel de la QT como potencial factor modificador del pronóstico (20).

En un estudio más amplio y reciente del SEER de más de 6000 pacientes con pN1, las tasas no ajustadas de mortalidad específica por cáncer de mama a los 9 años fueron inferiores al 5 % para RS de hasta 20, independientemente del uso de quimioterapia. En particular, en las pacientes tratadas sin quimioterapia, las diferencias en la mortalidad específica por cáncer de mama entre las pacientes pN0 y pN1 fueron de menos del 1 % para el RS 0-15 y de menos del 2 % para el RS 16-20 (22).

Estudio RxPONDER/SWOG1007 (23)

El estudio RxPONDER ha sido presentado como comunicación oral en San Antonio Breast Cancer Symposium en 2020 (23), aunque todavía no ha sido publicado; se trata de un estudio prospectivo y aleatorizado, de fase III, realizado en 632 centros de 9 países en el que se realiza un *screening* a 9383 pacientes, de las que finalmente se incluyen 5015 con CM precoz, RH positivos, HER2 negativo, con afectación de 1-3 ganglios axilares, y con una puntuación en el RS de 0 a 25. Se aleatorizan a tratamiento hormonal solo o QT seguida de terapia hormonal. Las pacientes fueron estratificadas en función del resultado de RS, el estado menopáusico y el tipo de cirugía axilar. El objetivo principal del estudio era supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi). La SG fue objetivo secundario del estudio.

Tras la evaluación por un comité independiente con resultados favorables, se recomienda comunicar los datos de manera precoz, así que se presentaron los resultados con una mediana de seguimiento de 5,1 años.

Con respecto a la población general incluida en el estudio, aproximadamente el 10 % tenía enfermedad de grado 3; el 9 % tenía 3 ganglios afectados. Aproximadamente el 50 % de las pacientes fueron tratadas con docetaxel y ciclofosfamida, y el 50 % recibió un régimen basado en antraciclina.

De manera global no se encontró beneficio para la quimioterapia entre la población incluida en el estudio, pero se encontraron diferencias en función del estado de menopausia.

Entre las mujeres posmenopáusicas, que eran aproximadamente dos tercios de la población incluida en el estudio, la SLEi a 5 años fue del 91,6 % frente al 91,9 %, con y sin quimioterapia (cociente de riesgos 0,97; IC del 95 %: 0,78-1,22), lo que indica que la quimioterapia no aporta ningún beneficio.

Por el contrario, entre las mujeres premenopáusicas, $n = 1665$, el estudio encontró un beneficio estadísticamente significativo a favor de la quimioterapia en SLEi (94,2 % para el grupo de quimioterapia y terapia hormonal, en comparación con el 89,0 % para el grupo de terapia hormonal (HR 0,45; IC del 95 %: 0,38-0,76; $p = 0,0004$). Este beneficio se observó independientemente de la puntuación del RS 0-13 o 14-25, además, aunque el número de eventos fue pequeño, se encontró un beneficio temprano en SG, pues a los 5 años la tasa global de supervivencia fue del 98,6 % para los que recibieron quimioterapia y hormonoterapia y de 97,3 % para las que recibían solo hormonoterapia (HR 0,47; IC del 95 %: 0,24-0,94; $p = 0,032$), lo que supone un beneficio absoluto del 1,3 %.

Respecto al uso de la supresión ovárica en las pacientes premenopáusicas, destacar que fue más frecuente entre las pacientes que recibían tratamiento hormonal (15,9 vs. 3,7 %). Una de las dudas que se nos plantea es

si el beneficio de la QT en estas pacientes pueda ser en parte atribuido al papel de la menopausia inducida por quimioterapia, pues en un análisis exploratorio del estudio TAILORx en ganglios negativos, ya se había observado cierto beneficio de la quimioterapia en pacientes menores de 50 años y con una puntuación de RS entre 16-25.

Con todo ello podemos asumir que la recomendación en pacientes posmenopáusicas, N1 es la administración de quimioterapia cuando el RS es superior a 25 y tratamiento hormonal para el resto de las pacientes con $RS \leq 25$, pero en las pacientes premenopáusicas estos resultados obligan a ser más cautelosos y a tener en cuenta el perfil de la paciente y del tumor dado que no se puede excluir el beneficio de la QT en base a este ensayo.

Las guías de la NCCN v3 2021 ya consideran la determinación de RS-Oncotype DX para pacientes posmenopáusicas con 1-3 ganglios positivos, y recomiendan considerar HT si el $RS < 26$ (categoría 1 de recomendación), mientras que en las pacientes premenopáusicas recomiendan con cautela la determinación del RS, especificando el beneficio demostrado con la administración de QT en el estudio RxPONDER (24).

MAMMAPRINT® (PERFIL DE 70 GENES DE ÁMSTERDAM)

MammaPrint® analiza 70 genes relacionados con el cáncer mediante análisis de *microarrays*, inicialmente solo se podía realizar sobre tejido tumoral fresco, pero actualmente la técnica ya se ha implementado para realizar sobre muestra de tumor parafinada (25). Mediante un algoritmo posterior se determina la clasificación pronóstica de las pacientes en alto o bajo riesgo de recaída y desarrollo de metástasis a 10 años en ausencia de tratamiento adyuvante.

Los primeros estudios evidenciaron la validez de MammaPrint® en pacientes sin afectación ganglionar, y actualmente disponemos de resultados en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos.

Estudio inicial N+

El estudio inicial de validación en N+ se basa en el análisis de muestras de tumor de 241 mujeres con cáncer de mama T1-T3 y con afectación de 1 a 3 ganglios y encontraron que la supervivencia 10 años libre de enfermedad metastásica a distancia y la SECM fue de 91 % (SE 4 %) y 96 % (SE 2 %) respectivamente para el grupo de bajo riesgo (99 pacientes), y 76 % (SE 4 %) y 76 % (SE 4 %) en el grupo de alto riesgo (142 pacientes). Además, en el análisis multivariante, MammaPrint® se mostró significativamente superior a los factores pronósticos clínicos tradicionales (HR 7,17 IC 95 % 1,81-28,43, $p = 0,005$ (26).

Estudio MINDACT (27-29)

Es ensayo clínico más importante en estudiar de forma prospectiva MammaPrint® en pacientes con CM precoz. En este estudio se incluyeron 6693 pacientes con estadios I y II, en el protocolo inicial solo se incluían pacientes N0, pero una enmienda posterior permitió la inclusión de pacientes con 1 a 3 ganglios positivos.

El riesgo clínico bajo se definió como una SECM a 10 años estimada en un 88 % sin quimioterapia o terapia endocrina para la enfermedad con receptores de estrógeno (RE) positivos o en un 92 % para la enfermedad con RE negativos.

En este estudio se clasifican las pacientes en alto y bajo riesgo genómico según el resultado de MammaPrint® y en alto y bajo riesgo clínico según riesgo de recaída clínico definido mediante la herramienta Adjuvant! Online.

Las 2745 pacientes clasificadas como bajo riesgo según ambos métodos no recibieron quimioterapia, y las 1.806 pacientes de alto riesgo según ambos métodos recibieron quimioterapia.

Las 1550 pacientes (el 23 % de la muestra) con resultados discordantes (alto riesgo clínico/bajo riesgo genómico) se aleatorizaron a tratamiento con hormonoterapia exclusiva *versus* quimioterapia seguido de hormonoterapia. La aleatorización fue centralizada y se estratificaron por institución, grupo de riesgo y características clinicopatológicas. La asignación al tratamiento no estaba enmascarada.

El criterio de valoración principal fue probar si la tasa de supervivencia sin metástasis a distancia (SLMD) a los 5 años en pacientes con alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico que no recibieron quimioterapia tenía un límite inferior del IC del 95 % por encima del límite de no inferioridad predefinido del 92 %.

Entre las pacientes aleatorizadas, todas eran RH+, el 48 % presentaban afectación ganglionar, un 93 % tenían enfermedad grado 2-3, un 34 % tenían edad igual o menor de 50 años y el 47,6 % era N+.

Los resultados de este estudio son positivos en cuanto a su objetivo primario, con una SLMD a 5 años en las pacientes con alto riesgo clínico/bajo riesgo genómico del 94,7 % en las pacientes sin QT, y del 95,9 % con quimioterapia, una diferencia que no fue significativa (HR 0,78, $p = 0,267$).

En ASCO 2020 se presentaron resultados con casi 9 años de seguimiento, y se mantiene esta diferencia, con una SLMD para estas pacientes con alto riesgo clínico/bajo riesgo genómico que no recibieron quimioterapia ($n = 644$) del 95,1 % (27), que está por encima del límite de no inferioridad predefinido del 92 %, y respalda el análisis anterior. El ensayo clínico MINDACT muestra que hasta el 46 % de las pacientes con CM precoz con características de alto riesgo clínico pero un perfil genómico de bajo riesgo podrían evitar el tratamiento con quimioterapia.

Un análisis secundario comparó el resultado de pacientes de alto riesgo clínico/bajo riesgo genómico según si reciben o no tratamiento de quimioterapia. El ensayo no tenía poder suficiente para este análisis, pero muestra un pequeño beneficio de aproximadamente 1,5 % en supervivencia libre de enfermedad metastásica a distancia a 5 años para las pacientes que reciben quimioterapia.

Un análisis exploratorio limitado al grupo de pacientes con enfermedad con RE+, HER2 negativo (1358 [90,7 %] de 1.497 pacientes, de las cuales 676 recibieron quimioterapia y 682 no) muestra diferentes efectos de la administración de quimioterapia en la SLMD a 8 años según la edad: 93,6 % con quimioterapia frente a 88,6 % sin quimioterapia en mujeres ≤ 50 años ($n = 464$) (diferencia absoluta 5,0 puntos porcentuales [SE 2,8, 95 % CI -0,5 a 10,4]) y 90,2 % (86,8-92,7) *versus* 90,0 % (86,6-92,6) en 894 mujeres mayores de 50 años (diferencia absoluta 0,2 puntos).

En el análisis exploratorio de las pacientes que presentaban afectación ganglionar, la SLMD a los 5 años fue de 96,3 % en las pacientes que recibieron quimioterapia frente a 95,6 % en el grupo que no recibió quimioterapia. A los 8 años los resultados para las pacientes con QT *vs.* sin QT fueron similares (91,2 *versus* 89,9 %) para 658 pacientes con 1 a 3 ganglios positivos (diferencia absoluta 1,3 puntos porcentuales) (27,28).

Es de señalar que MammaPrint® tuvo un resultado de bajo riesgo genómico en un 63 % de pacientes con 1 ganglio positivo y alto riesgo clínico y en un 55,8 % de pacientes con 2 o 3 ganglios positivos y alto riesgo clínico. Esto sugiere que las características biológicas del tumor son tan importantes como la carga tumoral en la decisión terapéutica (29).

En SABCS de 2019 se presentaron los resultados de un subanálisis no preplanificado por subgrupos de edad, evidenciando que, al igual que ocurría en el estudio TAYLOx, las pacientes menores de 50 años de alto riesgo clínico/bajo riesgo genómico, premenopáusicas, podrían estar infratratadas con tamoxifeno. Es probable que este efecto edad-dependiente esté asociado a la supresión ovárica (SO) que produce la QT.

La conclusión del estudio es que con un seguimiento de casi 9 años, la firma de 70 genes es capaz de identificar entre pacientes con alto riesgo clínico, un subgrupo con bajo riesgo genómico, con una excelente SLMD cuando reciben tratamiento solo con HT. Para estas mujeres, la magnitud del beneficio de añadir QT es pequeño (2,6 puntos porcentuales) y no aumenta con la positividad ganglionar. Sin embargo, en un análisis exploratorio con poca potencia, el beneficio de la QT parece depender de la edad, ya que solo se observa en mujeres menores de 50 años donde alcanza un umbral clínicamente relevante de 5 puntos porcentuales. Se necesitan más estudios en mujeres más jóvenes, que podrían necesitar HT y SO para poder evitar la quimioterapia.

Estudio PROMIS (30)

El estudio PROMIS evaluó también de forma prospectiva el test de 70 genes. En este estudio se incluyen a 840 pacientes en los que la determinación de Oncotype DX® obtenía un RS de 18-30 y se les realiza determinación de MammaPrint®. El objetivo del estudio fue valorar el cambio de decisión tras el resultado del test MammaPrint®. Inicialmente solo se incluían pacientes sin afectación ganglionar, pero se incluyeron pacientes con 1 a 3 ganglios positivos después de una enmienda. Tras la realización del segundo test genómico el facultativo responsable realizaba la propuesta de tratamiento. Se reclasificó a las pacientes de riesgo intermedio en bajo riesgo en 374 casos (44,5 %) y alto riesgo en 466 (55,5 %), independientemente de la cifra de RS intermedio, lo que condujo a un cambio en la decisión de tratamiento en 282 pacientes (33,6 %), y además el cambio en la decisión ocurría tanto en N0, 271 /744 p como N+ (27/84p) (30).

La FDA recoge que los resultados de MammaPrint® han de utilizarse como marcador pronóstico junto a otros índices clinicopatológicos, en pacientes con cáncer de mama estadios I y II menores de 61 años, tamaño tumoral ≤ 5 cm y sin afectación ganglionar (31). Por otro lado las guías NCCN, ASCO y ESMO lo consideran con nivel de evidencia 1 en N1.

En la tabla II se recogen las principales características de los 2 estudios fase III aleatorizados que han incluido población N+ (RxPONDER y MINDACT).

PAM50 (PREDICTOR ANALYSIS OF MICROARRAY 50)

Esta plataforma incorpora 58 genes, e inicialmente fue diseñada para caracterizar el CM en subtipos intrínsecos: luminal A, luminal B, HER2 enriquecido y basal-like, en base a los 50 genes preespecificados (32). Los resultados del PAM50 se utilizan para generar una puntuación de riesgo de recurrencia (ROR), que puede estratificar a las pacientes con CM y RE+ en 3 grupos de alto, medio y bajo riesgo. La prueba puede realizarse en tejido parafinado con un alto grado de validez analítica (33).

PAM50 se desarrolló utilizando datos de *microarrays* y de la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) cuantitativa de un conjunto de casi 190 muestras prototipo (32,34). Inicialmente se incluyeron más de 700 muestras, y se obtuvo una puntuación continua compuesta por el subtipo intrínseco (definido por el PAM50) y el tamaño del tumor, denominada puntuación ROR. El ROR fue significativamente predictivo del pronóstico entre las pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos y ganglios positivos, siendo los puntos de corte diferentes en función de si se trata N0 o N+ (35).

En la figura 2 se establece la puntuación ROR en función del estado axilar N0/N+.

Revisamos los principales estudios en los que se estudiado esta plataforma en CM N+ actualmente está incorporado en las directrices de la ESMO, St. Gallen, NCCN, ASCO y AGO y su nivel de evidencia es 2A (36).

TABLA II
PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE LOS ESTUDIOS FASE III QUE HAN INCLUIDO N+

	<i>RxPONDER (23)</i>	<i>MINDACT (27-29)</i>
Diseño	Fase III	Fase III
Población incluida	N1, RH+, HER2- RS 0-25	N0, N1, RH+/HER2-, TN/HER2+ RH- (2 %), HER2+ RH+ (7 %) y Resultado discordante clinicogenómico
N+	n = 5015	48% (n = 658)
G 3	10 %	29 %
Objetivo principal	SLEi	SLMD en pacientes con alto riesgo clínico/ bajo riesgo genómico
Resultados principales	SLEi a 5 años: Posmenopáusicas: 91,6 % con QT vs. 91,9 % sin QT (ns) Premenopáusicas: 94,2% con QT vs. 89,0 % sin QT (p = 0,0004)	SLMD a 9 años: 95,1 % (IC 95 % 93,1-96,6) N+: SLMD a 5 años (96,3 % con QT vs. 95,6 % sin QT) N+ SLMD a 8 años (91,2 % con QT vs. 89,9 % sin QT) diferencia absoluta 1,3 puntos

SLEi: supervivencia libre de enfermedad invasiva; SLMD: supervivencia libre de metástasis a distancia; QT: quimioterapia.

	RoR		
	0-40	41-60	> 60
N0	Bajo	Medio	Alto
N+	Bajo	Alto	Alto

Fig. 2. Puntuación de riesgo (ROR) de la plataforma PAM50 en N0 y N+.

Estudio ABCSG-8 (37,38)

Este estudio aleatorizó a más de 3700 mujeres posmenopáusicas a recibir tamoxifeno durante 5 años o a 2 años de tamoxifeno seguidos de 3 años de anastrozol. Se analizaron 1246 muestras de pacientes incluidas en el estudio, y se observó que la puntuación ROR de PAM50 y los grupos de riesgo basados en ROR proporcionaron información pronóstica adicional significativa con respecto a la SLR a distancia tardía, en comparación con una puntuación combinada de factores clínicos únicamente. Entre los años 5 y 15 se observó un riesgo absoluto de recidiva a distancia del 2,4 % en el grupo de bajo riesgo basado en ROR, en comparación con el 17,5 % en el grupo de alto riesgo basado en ROR. Las diferencias en la SLMD según la puntuación PAM50 ROR se observaron tanto para pacientes N+ como N0 (38).

Otro análisis sobre 1478 pacientes de este estudio, diseñado para comprobar si la puntuación ROR continua añade valor pronóstico en la predicción de la recidiva a distancia por encima de las variables clínicas estándar, analizó tanto el subtipo intrínseco (luminal A/B, enriquecido con HER2, basal-like) como la puntuación ROR, y se concluye la validez clínica del PAM50 para predecir el riesgo de recidiva de la enfermedad con un nivel de evidencia 1. En todos los subgrupos, la puntuación ROR añade información pronóstica al predictor clínico ($p < 0,0001$). Además PAM50 asigna un subtipo intrínseco a todos los casos y la cohorte luminal A tuvo un ROR significativamente inferior a los 10 años en comparación con la luminal B ($p < 0,0001$). También se produjo una discriminación significativa y clínicamente relevante entre los grupos de bajo y alto riesgo dentro de todos los subgrupos analizados, destacando un riesgo inferior al 3,5 % de metástasis a 10 años, en el grupo con bajo ROR, lo cual nos permitiría evitar quimioterapia en este grupo (37).

Estudio TransATAC (39)

En el estudio ATAC se incluyeron 9366 pacientes posmenopáusicas con CM precoz, aleatorizadas a re-

cibir tratamiento hormonal durante 5 años con tamoxifeno, anastrozol o la combinación de ambos. Los resultados de este estudio demostraron superioridad del inhibidor de aromatasas respecto a tamoxifeno en estas pacientes. Se realizó un análisis retrospectivo de más de 1000 muestras mediante PAM50, IHC4 y Oncotype DX y se demostró que el ROR score añadía información pronóstica a los criterios clinicopatológicos tanto en N0 como en N+, y era más eficaz en pronosticar la recurrencia tardía que el Oncotype RS, sobre todo en el grupo de ganglios negativos (39).

Análisis del Grupo Danés (DBCG) (40)

En un estudio similar al ATAC dirigido por el Grupo Danés de Cáncer de Mama en el que se incluyeron pacientes N+ o N- pero con tamaño tumoral mayor a 2 cm, se ratificó el valor pronóstico del ROR score. Un análisis retrospectivo sobre muestras de 2500 pacientes (de las cuales 1480 eran ganglio positivo), PAM50 identificó un 37 % de pacientes con ganglio positivo con pronóstico favorable y en las cuales podría evitarse la quimioterapia (40).

Análisis combinado ABCSG-8 y TransATAC (41)

En un análisis mediante PAM50 de pacientes N+, tratadas con HT y sin QT, incluidas en ambos estudios (ABCSG-8 y ATAC), se evaluó el papel pronóstico del ROR añadido a las variables clínicas estándar en pacientes con un ganglio positivo (1N+, $n = 331$) y en pacientes con 2 o 3 ganglios positivos ($n = 212$). Con una mediana de seguimiento de 9,6 años, el 18 % de las 543 pacientes N+ presentaron metástasis a distancia. En un análisis multivariante, la puntuación ROR proporcionó información pronóstica fiable además de los factores clínicos establecidos para las pacientes con 1N+ ($p < 0,0001$) y 2-3N+ ($p = 0,0002$). El riesgo de recaída a distancia (RRd) a 10 años aumentó significativamente en el grupo de alto riesgo en comparación con el grupo de bajo riesgo derivado de la puntuación ROR para 1N+ (25,5 %, IC 95 %: 17,5 %-36,1 % frente a 6,6 %, IC 95 %: 3,3 %-12,8 %) y en comparación con el grupo combinado de riesgo bajo/intermedio para los pacientes 2-3N+ (33,7 %, IC del 95 %: 25,5 % a 43,8 % frente a 12,5 %, IC del 95 %: 6,6 % a 22,8 %). Además, el subtipo intrínseco luminal A mostró menor RRd en comparación con el subtipo luminal B en los pacientes 1N+ y 2-3N+ (41).

La validación prospectiva del PAM50 está siendo estudiada en el momento actual en el estudio OPTIMA ("Optimal personalized treatment of early breast cancer using multiparameter analysis"). En este estudio, 4.500 pacientes con CM precoz, RRRH positivos,

HER2 negativo, con afectación axilar (N1-N2) o tamaño tumoral > 3 cm, son aleatorizadas a recibir quimioterapia y hormonoterapia en pacientes con Prosigna *score* > 60 o solo hormonoterapia en pacientes con Prosigna *score* ≤ 60.

Se ha publicado un análisis de este estudio que incluye 313 p comparando diferentes plataformas en el que se determinó la estratificación del riesgo con Prosigna (PAM50), MammaPrint, MammaTyper, NexCourse Breast (IHC4-AQUA) e IHC4 convencional. La clasificación del subtipo fue proporcionada por Blueprint, MammaTyper y Prosigna. En este estudio Oncotype DX predijo una mayor proporción de tumores como de bajo riesgo (82,1 %), seguido de Prosigna (65,5 %), IHC4 (72,0 %), MammaPrint (61,4 %), NexCourse Breast (61,6 %). Además las 5 pruebas solo mostraron una modesta concordancia al dicotomizar los resultados entre riesgo alto y bajo-intermedio. Solo 119 (39,4 %) tumores se clasificaron uniformemente como de riesgo bajo/intermedio o alto, y un 31,1 % presentaban concordancia. Respecto a la concordancia de subtipo se observó una subtificación discordante entre las plataformas PAM50, Blueprint y MammaTyper en 123 (40,7 %) tumores (42).

ENDOPREDICT® (EP)

Es una prueba genómica que analiza mediante PCR sobre muestras en parafina del tumor la expresión de 12 genes, 8 genes relacionados con el cáncer de mama (3 del ciclo de proliferación celular y 5 de señalización hormonal), 3 genes de referencia de control de ARN y un gen de control de ADN. Según los niveles de expresión de estos genes se establece un índice EP, luego se combina con tamaño tumoral y estadio ganglionar para obtener otro índice, EPclin, aumentado la capacidad pronóstica de EP (43,44).

EP abarca un rango de valores de 0 a 15, clasifica en bajo y alto riesgo con un punto de corte igual a 5. EPclin tiene un rango de valor entre 1 y 6,5 y clasifica en bajo y alto riesgo de recaída considerando un punto de corte igual a 3,3.

EP ha sido evaluado en pacientes con afectación ganglionar en 3 estudios.

Análisis ABCSG-6 y ABCSG-8 (44)

El análisis en conjunto de los estudios ABCSG-6 y ABCSG-8, que solo recibieron tratamiento hormonal adyuvante durante 5 años, estudia a más de 1700 pacientes de forma retrospectiva, de las cuales un 27 % presentaban de 1-3 ganglios afectos y 5 % más de 4 ganglios positivos. La tasa de recidiva a distancia estimada a 10 años en el subgrupo de pacientes con 1-3 ganglios

positivos fue del 95,6 % para pacientes con resultado de EPclin bajo y del 80,9 % para puntuaciones EPclin de alto riesgo, lo que viene a representar una reducción significativa del riesgo de recurrencia a distancia en las pacientes con EPclin bajo (HR 3,65, IC95 %: 1,73-7,68, p = 0,0003) (44).

GEICAM 9906 (45,46)

En cuanto a pacientes que han recibido tratamiento con quimioterapia adyuvante, EP ha sido estudiado de forma retrospectiva en pacientes pre- y posmenopáusicas que se incluyeron en el estudio GEICAM 9906 (45). Se analizaron 800 muestras de tumor de 1.243 pacientes incluidas en el ensayo, el 25 % de las pacientes se clasificaron como de bajo riesgo por EP. La supervivencia libre de metástasis fue del 93 % en el grupo de bajo riesgo y del 70 % en el grupo de alto riesgo, con reducción del riesgo absoluto 23 % (HR 4,8 IC 95: 2,5-9,5, p < 0,0001). Además, según el índice EP el riesgo de recurrencia del grupo de alto riesgo era el doble en mujeres premenopáusicas (6,68) que en mujeres posmenopáusicas (3,34).

Estos resultados postulan a EP como factor pronóstico en pacientes con CM N+ tratados con quimioterapia y hormonoterapia adyuvantes.

Dado que los estudios de validación clínica de EP son retrospectivos no es posible determinar su utilidad como herramienta para la decisión terapéutica, se necesitan estudios prospectivos. Además EP analiza en su mayoría genes de señalización hormonal, por lo que se ha sugerido que podría ser útil en predecir el beneficio de la terapia hormonal extendida (46).

BCI (BREAST CANCER INDEX) (47,48)

El Breast Cancer Index (BCI) es una plataforma mixta ya que combina 2 test: el ratio de expresión entre HOXB13 e IL17BR y el llamado molecular grade index (genes relacionados con el ciclo celular y la proliferación). El *score* generado es usado para determinar en beneficio de ampliar la duración de hormonoterapia adyuvante en pacientes posmenopáusicas con ganglio negativo.

Si nos centramos en la población N+, tenemos algún estudio que ha evaluado el BCI en estas pacientes.

Como factor pronóstico de recaídas tardías: un estudio liderado por Sgroi y cols. (47) de 249 pacientes (1-3 ganglios positivos), 160 recibieron hasta 5 años de hormonoterapia y 197 recibieron quimioterapia adyuvante. Del total, BCI clasificó un 77 % de pacientes como de alto riesgo (16,1 % riesgo de recurrencia). Parece por tanto recomendable en base a este estudio, evitar la extensión de la hormonoterapia en pacientes identificadas como bajo riesgo por BCI.

Como factor predictivo de beneficio de HT extendida: en el estudio aTTom se evalúa el papel de la hormonoterapia extendida en pacientes con N+. Las pacientes clasificadas de alto riesgo por BCI parece que se benefician de una hormonoterapia extendida (reducción absoluta de 10,2 % del riesgo de recaída, HR 0,35). Por el contrario pacientes de bajo riesgo por BCI no mostraron beneficio respecto a añadir otros 5 años de hormonoterapia (48). Aun así, y dado que no hay estudios prospectivos, son necesarios más estudios en población ganglio positiva para seguir evaluando el papel de BCI.

OTRAS PLATAFORMAS MOLECULARES

Genomic Grade Index (GGI)

Es una firma de expresión génica de 97 genes que puede clasificar mejor que la inmunohistoquímica a los tumores según el grado (49). El GGI podía reclasificar los tumores de grado 2 en 2 grupos de alto y bajo riesgo de recidiva, mejorando así el valor pronóstico de la clasificación histológica. La validación del GGI en pacientes con tumores con RH+ no tratados o tratados con tamoxifeno demostró que el GGI era un factor pronóstico independiente de los marcadores clásicos. En un subgrupo de 204 pacientes tratadas en el ensayo PACS01, que incluía pacientes N+, el GGI superó el grado histológico y otros marcadores de proliferación (ARNm y proteína Ki-67, índice de actividad mitótica) como predictor de SLE, aunque se trata de un estudio pequeño y un análisis retrospectivo, por lo cual es necesario seguir validando el GGI (50).

IHC4

IHC4 se basa en un modelo multivariante que utiliza información semicuantitativa de la evaluación inmunohistoquímica de RE, RP, HER2 y Ki-67. El estudio se realiza en muestras de biopsias fijadas en parafina (FFPE) y se calcula una puntuación de riesgo de recurrencia mediante un algoritmo.

Aunque algunos estudios muestran que puede separar eficazmente los tumores luminales A de los luminales B y que tiene una capacidad pronóstica similar al del RS (51,52), otro estudio mostró que su capacidad pronóstica era peor que el de PAM50 (53), y a falta de estudios de validación prospectiva, se considera que todavía no tiene evidencia suficiente para implantarlo en la práctica clínica.

CONCLUSIONES

Las plataformas genómicas aportan información pronóstica y, en algunos casos predictiva de beneficio a qui-

mioterapia, en pacientes con CM precoz. El número de publicaciones en N+ ha aumentado en los últimos años, y ya disponemos de 2 estudios fase III (RxPONDER, MINDACT) que abalan su uso en pacientes posmenopáusicas con CM precoz, RRRH positivos, HER2 negativo, con afectación ganglionar limitada (N1), esto nos ayuda a seleccionar mejor a las pacientes candidatas a quimioterapia en base a su pronóstico y así evitar el sobretratamiento.

Respecto a su valor predictivo, solo Oncotype DX predice el beneficio de la QT, BCI y PAM50 presentan un valor añadido en la predicción de recaídas tardías, y, por tanto de potencial beneficio de la hormonoterapia extendida.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Isaura Fernández
Servicio de Oncología Médica
Hospital Álvaro Cunqueiro
Estrada de Clara Campoamor, 341
36213 Vigo
e-mail: isaura.fernandez.perez@sergas.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2019;393(10179):1440-52.
2. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet Lond Engl* 2014;384(9938):164-72.
3. Krop I, Ismaila N, Andre F, Bast RC, Barlow W, Collyar DE, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;35(24):2838-47.
4. Vieira AF, Schmitt F. An Update on Breast Cancer Multigene Prognostic Tests-Emergent Clinical Biomarkers. *Front Med* 2018;5:248.
5. Mittendorf EA, King TA. Routine Use of Oncotype DX Recurrence Score Testing in Node-Positive Hormone Receptor-Positive HER2-Negative Breast Cancer: The Time Has Come. *Ann Surg Oncol* 2019;26(5):1173-5.
6. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28(11):1829-34.
7. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh I-T, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):55-65.

8. Natsuhara KH, Losk K, King TA, Lin NU, Camuso K, Golshan M, et al. Impact of Genomic Assay Testing and Clinical Factors on Chemotherapy Use After Implementation of Standardized Testing Criteria. *The Oncologist* 2019;24(5):595-602.
9. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34(20):2341-9.
10. Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, Reimer T, Nuding B, et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019;37(10):799-808.
11. Nitz U, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Clemens M, Malter W, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(3):573-83.
12. Mamounas EP, Russell CA, Lau A, Turner MP, Albain KS. Clinical relevance of the 21-gene Recurrence Score® assay in treatment decisions for patients with node-positive breast cancer in the genomic era. *NPJ Breast Cancer* 2018;4:27.
13. Hofmann D, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Schinkoethe T, Staib P, et al. WSG ADAPT - adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer: study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. *Trials* 2013;14:261.
14. Harbeck N, Gluz O, Kuemmel S, Christgen M, Braun M, Aktas B, et al. Abstract GS4-04: Endocrine therapy alone in patients with intermediate or high-risk luminal early breast cancer (0-3 lymph nodes), Recurrence Score ≤ 26 and Ki67 response after preoperative endocrine therapy: Primary outcome results from the WSG-ADAPT HR+/HER2- trial. *Cancer Res* 2021;81(4 Suppl.):GS4-GS4-04.
15. Mamounas EP, Tang G, Paik S, Baehner FL, Liu Q, Jeong J-H, et al. 21-Gene Recurrence Score for prognosis and prediction of taxane benefit after adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: results from NSABP B-28/NRG Oncology. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168(1):69-77.
16. Penault-Llorca F, Filleron T, Asselain B, Baehner FL, Fumoleau P, Lacroix-Triki M, et al. The 21-gene Recurrence Score® assay predicts distant recurrence in lymph node-positive, hormone receptor-positive, breast cancer patients treated with adjuvant sequential epirubicin- and docetaxel-based or epirubicin-based chemotherapy (PACS-01 trial). *BMC Cancer* 2018;18(1):526.
17. Goldstein LJ, Gray R, Badve S, Childs BH, Yoshizawa C, Rowley S, et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26(25):4063-71.
18. Wang M, Wu K, Zhang P, Zhang M, Ding A, Chen H. The Prognostic Significance of the Oncotype DX Recurrence Score in T1-2N1M0 Estrogen Receptor-Positive HER2-Negative Breast Cancer Based on the Prognostic Stage in the Updated AJCC. 8th ed. *Ann Surg Oncol* 2019;26(5):1227-35.
19. Petkov VI, Miller DP, Howlader N, Gliner N, Howe W, Schusler N, et al. Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. *NPJ Breast Cancer* 2016;2:16017.
20. Roberts MC, Miller DP, Shak S, Petkov VI. Breast cancer-specific survival in patients with lymph node-positive hormone receptor-positive invasive breast cancer and Oncotype DX Recurrence Score results in the SEER database. *Breast Cancer Res Treat* 2017;163(2):303-10.
21. Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, Geffen DB, Nisenbaum B, Peretz T, et al. Clinical outcomes in ER+ HER2 -node-positive breast cancer patients who were treated according to the Recurrence Score results: evidence from a large prospectively designed registry. *NPJ Breast Cancer* 2017;3:32.
22. Hortobagyi. hortobagyi GN, Shak S, Sledge Jr. GW, et al. Breast cancer specific mortality (BCSM) in patients (pts) with node-negative (N0) and node-positive breast cancer (BC) guided by the 21-gene assay: A SEER-genomic population-based study. In: [P3-11-02] San Antonio Breast Cancer Symposium 2018.
23. Kalinsky KK, Barlow WE, Meric-Bernstam F, Gralow JR, Albain KS, Hayes D, et al. Abstract GS3-00: First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) <math>< 25</math>: SWOG S1007 (RxPonder) Oral Presentation: [GS3-00]. San Antonio Breast Cancer Symposium; December 2020.
24. NCCN guidelines 2021. Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. V 4. 2021
25. Mittempergher L, de Ronde JJ, Nieuwland M, Kerkhoven RM, Simon I, Rutgers EJT, et al. Gene expression profiles from formalin fixed paraffin embedded breast cancer tissue are largely comparable to fresh frozen matched tissue. *PLoS One* 2011;6(2):e17163.
26. Mook S, Schmidt MK, Viale G, Pruneri G, Eekhout I, Floore A, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116(2):295-302.
27. Cardoso F, Veer Lvt, Poncet C, Cardoso JL, Delaloge S, Pierga J-Y, et al. MINDACT: Longterm results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2020;38:506.
28. Piccart M, Veer LJ van 't, Poncet C, Cardozo JMNL, Delaloge S, Pierga J-Y, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021;22(4):476-88.
29. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(8):717-29.
30. Tsai M, Lo S, Audeh W, Qamar R, Budway R, Levine E, et al. Association of 70-Gene Signature Assay Findings With Physicians' Treatment Guidance for Patients With Early Breast Cancer Classified as Intermediate Risk by the 21-Gene Assay. *JAMA Oncol* 2018;4(1):e173470.
31. MammaPrint - US Food and Drug Administration Search Results (usa.gov). Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/510k-clearances/november-2020-510k-clearances>
32. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27(8):1160-7.
33. Ehsani S, Wisinski KB. Genomic Testing in the Management of Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Outcomes Manag JCOM* 2017;24(5):229-38.
34. Kwa M, Makris A, Esteva FJ. Clinical utility of gene-expression signatures in early stage breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(10):595-610.
35. Markopoulos C, van de Velde C, Zarca D, Ozmen V, Masetti R. Clinical evidence supporting genomic tests in early breast cancer: Do all genomic tests provide the same information? *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2017;43(5):909-20.
36. Ovcaricek T, Takac I, Matos E. Multigene expression signatures in early hormone receptor positive HER 2 negative breast cancer. *Radiol Oncol* 2019;53(3):285-92.
37. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk:

- using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25(2):339-45.
38. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stöger H, Jakes R, et al. The PAM50 Risk-of-Recurrence Score Predicts for Late Distant Recurrence after Endocrine Therapy in Postmenopausal Women with Endocrine-Responsive Early Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(5):1298-305.
 39. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31(22):2783-90.
 40. Länkhölm A-V, Jensen M-B, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018;36(8):735-40.
 41. Gnant M, Sestak I, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez-Knowles E, et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2015;26(8):1685-91.
 42. Bartlett JMS, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C, et al. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(9).
 43. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2011 15;17(18):6012-20.
 44. Filipits M, Dubsy P, Rudas M, Greil R, Balic M, Bago-Horvath Z, et al. Prediction of Distant Recurrence Using EndoPredict Among Women with ER+, HER2- Node-Positive and Node-Negative Breast Cancer Treated with Endocrine Therapy Only. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2019;25(13):3865-72.
 45. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res BCR* 2014;16(2):R38.
 46. Puppe J, Seifert T, Eichler C, Pilch H, Mallmann P, Malter W. Genomic Signatures in Luminal Breast Cancer. *Breast Care Basel Switz* 2020;15(4):355-65.
 47. Sgroi D, Zhang Y, Schnabel CA. Comparative performance of Breast Cancer Index (BCIN+) and CTSS in hormone receptor-positive (HR+) lymph node-positive (N+) breast cancer patients with one to three positive nodes (N1). *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl):555. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.555
 48. Bartlett J, Sgroi D, Treuner K, Zhang Y, Ahmed I, Piper T, et al. from Extended Endocrine Therapy in Breast Cancer Patients Treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More?(aTTom). *Trial* 2019;30(11):1176-83. DOI: 10.1093/annonc/mdz289
 49. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(4):262-72.
 50. Bertucci F, Finetti P, Roche H, Le Doussal JM, Marisa L, Martin AL, et al. Comparison of the prognostic value of genomic grade index, Ki67 expression and mitotic activity index in early node-positive breast cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2013;24(3):625-32.
 51. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(10):736-50.
 52. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29(32):4273-8.
 53. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2010;16(21):5222-32.
 54. Liefers G-J, Noordhoek I, Treuner K, Putter H, Zhang Y, Meerhoek E, et al. Breast cancer index (BCI) predicts benefit of two-and-a-half versus five years of extended endocrine therapy in HR+ breast cancer patients treated in the ideal trial. *J Clin Oncol* 2020;38(15_Suppl):512. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.512

Plataformas genómicas en escenario neoadyuvante del cáncer de mama luminal

SERAFÍN MORALES MURILLO¹, ARIADNA GASOL CUDOS¹, DOUGLAS SÁNCHEZ²

Servicios de ¹Oncología Médica y ²Anatomía Patológica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

RESUMEN

El tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama se está posicionando cada vez más dado que se considera un subrogado de supervivencia. En la actualidad la clasificación de subtipos intrínsecos en luminal, HER2 y basal *like* condiciona un tratamiento y respuesta específica. Sin embargo con los parámetros clínico-patológicos que se utilizan en la actualidad existe todavía un error de clasificación que puede condicionar el resultado. Con la utilización de las plataformas genómicas se pueden categorizar con mayor exactitud dichos subtipos y mejorar la selección y los resultados del tratamiento neoadyuvante.

Las plataformas genómicas también son muy útiles para determinar la sensibilidad hormonal y se correlacionan muy bien con parámetros de sensibilidad hormonal como la bajada del índice de proliferación Ki-67 tras un periodo corto de tratamiento hormonal. Además esta sensibilidad hormonal es independiente de los parámetros clínico-patológicos habituales.

Además, en el subtipo luminal las PG nos ofrecen una mejor selección de las pacientes que precisan un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia incrementando significativamente el porcentaje de respuestas patológicas.

PALABRAS CLAVE: Tratamiento neoadyuvante. Cáncer de mama luminal. Plataformas genómicas. Sensibilidad hormonal.

INTRODUCCIÓN: PAPEL DE LA NEOADYUVANCIA EN EL PERFIL LUMINAL

El tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama ha sido considerado durante muchos años como un inicio precoz del tratamiento sistémico con intención de erradicar de forma temprana las micrometástasis y

ABSTRACT

Neoadjuvant treatment of breast cancer is lately increasing as it is considered a surrogate for survival. Currently, the classification of intrinsic subtypes into luminal, HER2 and basal like determine a specific treatment and response. However, with the clinic-pathological parameters that are currently used, there is still a classification error that can condition the result. With the use of genomic platforms, these subtypes can be more accurately categorized, and the selection and results of neoadjuvant treatment can be improved.

Genomic platforms are also very useful for determining hormonal sensitivity and correlate very well with hormonal sensitivity parameters such as the decrease in the Ki-67 proliferation index after a short period of hormonal treatment. Furthermore, this hormonal sensitivity is independent of the usual clinical-pathological parameters.

In addition, in the luminal subtype, PG offers us a better selection of patients who require neoadjuvant treatment with chemotherapy, significantly increasing the percentage of pathological responses.

KEYWORDS: *Neoadjuvant treatment. Luminal breast cancer. Genomic platforms. Hormonal sensitivity.*

con ello conseguir una mejoría en la supervivencia. Sin embargo los grandes estudios randomizados frente al tratamiento adyuvante no han conseguido demostrar este beneficio en supervivencia por lo que se ha limitado a un tratamiento citorrreductor para mejorar las tasas de cirugía conservadora en tumores de gran tamaño (1).

En la actualidad no existe un consenso de recomendación entre tratamiento adyuvante o neoadyuvante. Las ventajas de un tratamiento neoadyuvante serían la monitorización de la respuesta in vivo y las del tratamiento adyuvante una mejor estadificación del tumor y con ello selección del tratamiento (2).

Sin embargo, en los últimos años se ha vuelto a estudiar el papel de la neoadyuvancia en el perfil luminal analizándose el tratamiento hormonal y la quimioterapia. Se han desarrollado en varios estudios el papel del tratamiento hormonal y en todos ellos se han encontrado varios conceptos: En primer lugar que el tratamiento hormonal ofrece muy pocas respuestas completas (menos del 10 %) (3), en segundo lugar que se necesita un periodo bastante largo para conseguir una respuesta objetiva, como mínimo de 6 meses (4) y en tercer lugar que se ha visto una respuesta biológica precoz con parada del ciclo celular y con ello del índice de proliferación (Ki-67) y siendo este hecho un dato muy significativo de sensibilidad hormonal (5).

En cuanto al papel de la quimioterapia, el hecho de tener también una baja tasa de respuestas patológicas (en torno al 15 %) supone un hándicap importante. En el metaanálisis de Cortázar (6) se demuestra un efecto significativo en supervivencia en los pacientes que consiguen una respuesta patológica completa. También se ha demostrado una correlación entre el tumor residual tras un tratamiento neoadyuvante y la supervivencia, de tal manera que las respuestas patológicas mayores que no alcanzan una respuesta completa también tienen un efecto en supervivencia (7). Series más recientes también demuestran este efecto en el perfil luminal, correlacionando la respuesta patológica con el beneficio en supervivencia, por lo que será importante seleccionar las pacientes que tienen una buena respuesta patológica para que se puedan beneficiar de dicho tratamiento (8).

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Dado que hay una correlación entre el tamaño residual tras un tratamiento neoadyuvante y el beneficio en supervivencia, el principal objetivo va a ser conseguir una respuesta patológica. El método más aceptado de evaluación de dicha respuesta, es el llamado método de Symmonds (9) que se ha correlacionado con una mejor supervivencia (10).

TRATAMIENTO HORMONAL NEOADYUVANTE

El tratamiento hormonal neoadyuvante ofrece muy escasas respuestas patológicas, y además suelen ser muy tardías por lo que se precisa al menos un periodo de tratamiento de 6 meses (11). Parece que existe una correlación entre el tiempo del tratamiento y la respuesta

de tal manera que algunos estudios han demostrado un incremento de la misma con tratamientos de 12 meses de duración (12).

También se han comparado la eficacia del tratamiento hormonal con el tratamiento con quimioterapia (13), no encontrándose diferencias significativas excepto en el grupo de pacientes premenopáusicas y con afectación axilar que presentan un mayor porcentaje de respuestas patológicas con tratamiento con quimioterapia (14).

TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

En general, la eficacia del tratamiento neoadyuvante con quimioterapia está muy discutida, dado el bajo porcentaje de respuestas patológicas. Incluso para poder proporcionar una cirugía conservadora en tumores grandes (15).

Sin embargo, sí que se ha encontrado un beneficio en supervivencia en aquellos casos en que se consigue una respuesta patológica mayor (7). Por ello, se han hecho varios estudios que puedan seleccionar mejor los casos con mayor posibilidad de una respuesta patológica, basándose en parámetros clínicos como la edad, tamaño o afectación axilar (16) y en parámetros biológicos como la expresión de los receptores hormonales o el grado de proliferación (17). No obstante, en pacientes luminales la respuesta patológica completa sigue siendo muy baja a pesar de la selección de pacientes; en series de pacientes seleccionados con altos niveles de índice de proliferación Ki-67 (18) las tasas de respuestas patológicas completas oscilan entre el 9 % y el 17 %, por lo que es necesario considerar otros factores a la hora de seleccionar estas pacientes.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE SEGÚN PLATAFORMAS GENÓMICAS

La utilización de las PG en la selección de un tratamiento adyuvante con quimioterapia y/o hormonoterapia en el cáncer de mama fenotipo luminal está establecido desde hace bastante tiempo y constituye una herramienta que ya está incorporada en todas las guías internacionales de tratamiento (19).

En los últimos años se ha evaluado su utilización para seleccionar el tratamiento neoadyuvante en este fenotipo para mejorar las respuestas patológicas y con ello el beneficio del tratamiento.

Se ha estudiado el valor de las PG, tanto para determinar la sensibilidad hormonal y su aplicación para un tratamiento neoadyuvante como a la inversa para en caso de no tener sensibilidad hormonal valorar la eficacia del tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (20).

Se han utilizado los parámetros biológicos más conocidos como son la expresión de receptores hormonales,

HER2 e índice de proliferación para determinar los fenotipos luminal, HER2 y triple negativo, y se han utilizado para seleccionar el tratamiento neoadyuvante. Sin embargo las PG también se han incorporado para confirmar estos fenotipos y de esta manera reclasificarlos a nivel genómico (21).

Varios estudios han analizado la reclasificación de fenotipos por PG, encontrándose alrededor de un 20 % de cambio de fenotipo. Whitworth y cols. (22), reportan una serie de 1071 pacientes donde se reclasifican un total de 235 pacientes (22 %) con la PG MammaPrint/Blueprint (Agendia), siendo el fenotipo HER2 luminal el que más cambia (54 %) sobre todo a luminal B y el triple negativo el que menos cambia (4 %). En el caso del fenotipo luminal hay un 18 % de cambio de fenotipo, sobre todo a basal *like*. Estos datos tienen una repercusión clínica muy importante, ya que las pacientes con fenotipo luminal por inmunohistoquímica reclasificadas a basal *like* (90 de 526) obtuvieron un 35 % de respuestas patológicas completas al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante frente a un 6 % de los casos clasificados como luminales. Además las pacientes que obtuvieron una respuesta patológica completa presentaron un claro beneficio en supervivencia con respecto a las que no obtuvieron una respuesta patológica completa (82 % frente a 58 % de supervivencia global a 5 años).

Kim y cols. (23), utilizando la PG PAM50 (Prosigna) encuentra en una serie de 607 pacientes una discordancia en 233 (38 %), siendo también el fenotipo luminal HER2 el más discordante con un 56 % mientras que en el fenotipo luminal existe una discordancia del 15 %. Además esta discordancia también se traduce en un efecto en supervivencia en concordancia con el fenotipo por la PG PAM50.

En la tabla I se resumen estas discordancias, teniendo en cuenta que existe una discordancia en general en torno a un 20-30 %, se debería de replantearse la selección de los subtipos moleculares en función de las PG, ya que además existe un efecto significativo en supervivencia.

Las PG han sido muy efectivas en predecir un riesgo de recaída y/o supervivencia, aunque la mayoría de estos estudios se han llevado a cabo en el ámbito del tratamiento adyuvante, seleccionando en la mayoría de los casos un alto porcentaje, en torno a un 50 % de pacientes, de bajo riesgo (24). En el contexto de neoadyuvancia, la selección clínico-patológica que se efectúa habitualmente ya conlleva un perfil de pacientes de mayor riesgo y con ello muy distinto del que se ha analizado hasta ahora en adyuvancia con las PG. Por lo tanto en los estudios con PG en el contexto de la neoadyuvancia los resultados de dichas plataformas van a ser muy distintos con un menor porcentaje de pacientes de bajo riesgo, en torno a un 20 % (25,26).

En la figura 1 se representan los diferentes porcentajes de los grupos de riesgo en función del escenario neoadyuvante y adyuvante teniendo en referencia dos importantes series: Nitz y cols. en neoadyuvancia (26) y Paik y cols. en adyuvancia (27).

Resulta interesante observar cómo todavía existe un alto porcentaje de tumores de riesgo bajo en los que se evitaría un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, en una población que inicialmente tenía criterios clínico-patológicos de un tratamiento con quimioterapia. Recientemente (28) nuestro grupo ha evaluado la selección del tratamiento neoadyuvante en función del resultado de la PG Oncotype encontrando que hasta un 42 % puede evitarse dicho tratamiento en una población altamente seleccionada para recibir este tratamiento en base a los criterios habitualmente utilizados.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN FUNCIÓN DE LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS

Las PG son herramientas muy útiles no solo para facilitar un pronóstico de supervivencia, sino para valorar la sensibilidad a los tratamientos que se indican en el subtipo luminal de cáncer de mama. De tal ma-

TABLA I
DISCORDANCIAS

	<i>Luminal A</i>		<i>Luminal B</i>		<i>HER2 positivo</i>		<i>Triple negativo</i>	
	Blueprint	PAM50	Blueprint	PAM50	Blueprint	PAM50	Blueprint	PAM50
HR+/HER2-	29 %	55 %	53 %	29 %	5 %	6 %	17 %	9 %
HR+/HER2+	9 %	31 %	35 %	22 %	45 %	43 %	10 %	5 %
HR-/HER2+	0 %	4 %	3 %	6 %	74 %	74 %	23 %	16 %
HR-/HER2-	1 %	2 %	2 %	0 %	15	13 %	96 %	81 %
Total	16 %	30 %	33 %	17 %	16 %	23 %	34 %	29 %

En cursiva se han destacado las discordancias.

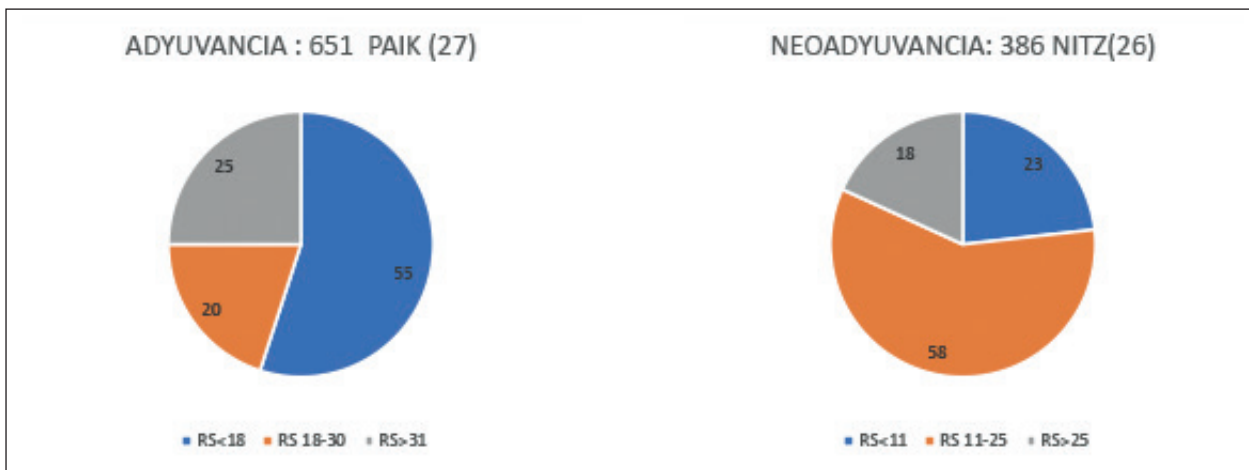


Fig. 1. Porcentajes de los grupos de riesgo en función del escenario neoadyuvante y adyuvante (26,27).

nera que resultados de bajo riesgo indican una mayor sensibilidad hormonal y, al contrario, resultados de alto riesgo una mayor sensibilidad al tratamiento con quimioterapia.

En el estudio prospectivo WSG-ADAPT HR+/HER2-(26) se evalúa la sensibilidad hormonal, medida por una disminución del índice de proliferación Ki-67 por debajo del 10 % después de un periodo corto de tratamiento endocrino, en función del resultado de la PG Oncotype en una serie de 386 pacientes con cáncer de mama precoz con situación ganglionar N0/N1 y que eran candidatas a quimioterapia adyuvante basándose únicamente en criterios clínico-patológicos. Se encuentra una correlación muy significativa del valor del RS *score* del Oncotype con la sensibilidad hormonal (RS: 0,7), de tal manera que el grupo de RS de bajo grado (RS de 0-11) tiene un 84 % de respuesta hormonal, el grupo de RS intermedio (RS de 12-25) del 76 % y el grupo de alto riesgo (RS > 25) la sensibilidad hormonal es únicamente del 36 %.

El estudio TransNEOS (29) evalúa la sensibilidad hormonal de la PG Oncotype en función a la respuesta clínica obtenida tras 6 meses de tratamiento neoadyuvante con letrozol. En el grupo con un índice RS < 18 se obtiene una respuesta clínica del 54 %, en el grupo de riesgo intermedio con RS 18-30 la respuesta es del 42 % mientras que en el grupo de alto riesgo con RS > 31 la respuesta obtenida es únicamente del 22 %.

Otros estudios similares también han demostrado este efecto de sensibilidad hormonal, en el estudio ABCSG-34 con la PG EndoPredict (30) encuentra un porcentaje de respuestas patológicas según el índice RCB de Symmands tipo 0-I del 27 % para los casos de bajo riesgo mientras que en los casos de alto riesgo esta respuesta es únicamente del 8 %.

Por tanto, las PG nos pueden ser muy útiles para cuantificar la sensibilidad hormonal y seleccionar dicho tratamiento tanto en el entorno neoadyuvante como ad-

yuvante. En la tabla II se resumen los datos de los estudios más significativos de uso de PG para la selección de tratamiento hormonal neoadyuvante.

Aunque el valor de la respuesta patológica completa tras un tratamiento con quimioterapia neoadyuvante como subrogado de supervivencia ha quedado demostrado en los subtipos triple negativo y HER2. No ha quedado tan claro en el subtipo luminal, principalmente por el reducido porcentaje de respuestas patológicas completas obtenidas. Sin embargo en estudios recientes si que se ha demostrado un beneficio en supervivencia cuando existe una respuesta patológica completa o casi completa (8).

Por lo tanto las PG también nos pueden ayudar a seleccionar las pacientes que se benefician de un tratamiento con quimioterapia en el escenario de la neoadyuvancia y para ello se debe de analizar la respuesta histológica alcanzada en función del resultado de estas PG.

En el estudio de Glück y cols. (25), se analizan las respuestas patológicas completas encontradas en una serie de 437 pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante, encontrando una alta tasa de respuesta en los fenotipos HER2 y triple negativo y siendo muy escasa en el luminal utilizando la PG MammaPrint, además en este fenotipo las respuesta alcanzadas se limitan a casos que se subclasifican en subtipos HER2 y triple negativo. Más reciente Whitworth y cols. (21) también encuentran un efecto similar al hallar las respuestas histológicas en subgrupos que se reclasifican con la PG MammaPrint.

Yardley y cols. (34) estudian las respuestas patológicas completas tras un esquema de quimioterapia neoadyuvante en función de los resultados de la PG Oncotype, siendo los hallazgos mas significativos el no encontrar ninguna respuesta patológica completa en los grupos de un resultado de riesgo bajo e intermedio (RS *score* < 30) en comparación con un 26 % en el grupo de alto riesgo. En esta serie también se incluyen pacientes con subtipo triple negativo donde se obtiene una respuesta patológica completa del 31 % y estando todos ellos en

ESTUDIOS MÁS SIGNIFICATIVOS DE USO DE PG PARA LA SELECCIÓN DE TRATAMIENTO HORMONAL NEOADYUVANTE

ESTUDIO	PLATAFORMA	NÚM.	RESP. CLÍNICA	RESP. PATOLÓGICA	SUPERVIVENCIA
TransNEOS (29)	Oncotype	295	RS bajo: 54 %	NR	NR
			RS inter: 42 %		
			RS alto: 22 %		
JFMC34-0601 (31)	Oncotype	64	RS bajo: 59 %	NR	RS bajo: 90 %
			RS alto: 20 %		RS inter: 75 %
					RS alto: 50 %
Akashi-Tanaka et al. (32)	Oncotype	43	RS bajo: 64 %	NR	RS bajo: 100 %
			RS inter: 31 %		RS inter: 84 %
			RS alto: 31 %		RS alto: 73 %
Bear et al. (33)	Oncotype	30	RS bajo: 83 %	RS bajo: 8,3 %	NR
			RS inter: 50 %	RS inter: 6 %	
WSG-ADAPT (26)	Oncotype	386	RS bajo: 84 %	NR	NR
			RS inter: 76 %		
			RS alto: 36 %		
ABCSG-34 (30)	EndoPredict	83	NR	RS bajo: 27 %	NR
				RS alto: 8 %	

el grupo de alto riesgo. Además en el subtipo luminal se encuentra un 17 % de respuesta completa en el subgrupo de alto riesgo (RS > 31). Hay que tener en cuenta que este grupo de alto riesgo se limita a únicamente a 24 casos por lo que el número de casos es bastante limitado.

Otras series también demuestran esta asociación entre los grupos de alto riesgo por PG Oncotype y la respuesta patológica, aunque todavía el porcentaje de respuestas patológicas completas sigue siendo bastante bajo. Pease y cols. (35), con una serie de 989 casos, encuentran solo un 9 % aunque se correlaciona de forma significativa con el resultado de la PG Oncotype. El estudio ADAPT recientemente presentado en el congreso de SABCs 2020 encuentra un resultado similar con un 16 % de respuestas patológicas completas. Sella y cols. (36), en una serie de 76 pacientes premenopáusicas, también encuentra esta asociación con un 21 % de respuestas completas en el grupo de alto riesgo (RS > 25) frente a un 5 % en grupo de bajo riesgo. Nuestro grupo (28) también encuentra resultados similares con un 12 % de respuestas completas en el grupo de alto riesgo.

Finalmente Dubsky y cols. (30) utilizan la PG EndoPredict para seleccionar el tratamiento neoadyuvante, administrando tratamiento con quimioterapia al grupo de alto riesgo y encuentra una tasa de respuesta pato-

lógica tipo RCB-0-1 según método de Symmans en un 24 %. Es interesante agrupar las respuestas histológicas según el método de Symmans en RCB tipo 0 y I ya que traducen un mismo efecto en supervivencia y permite enriquecer el grupo que más se puede beneficiar de la quimioterapia neoadyuvante. En nuestra serie (28) también hemos agrupado este tipo de respuesta llegando a alcanzar casi un 50 % de respuestas en el grupo de alto riesgo por PG Oncotype.

Con todos estos datos, las PG también nos puede servir para seleccionar las pacientes que se puedan beneficiar de un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia con efecto significativo en supervivencia si se consigue una respuesta histológica representativa.

En la tabla III se resumen los resultados más relevantes de los estudios mencionados anteriormente.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento neoadyuvante condiciona un importante valor pronóstico siendo el parámetro predictivo de supervivencia más importante. Existe una correlación entre el tejido tumoral residual y la supervivencia global de tal manera que

TABLA III
RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS ANALIZADOS

<i>Estudio</i>	<i>Plataforma</i>	<i>Núm.</i>	<i>% Riesgo</i>	<i>Resp. patológica</i>
Glück (25)	MammaPrint	437	80 % alto riesgo	10 % pCR en luminal
Whitworth (21)	MammaPrint	474	71 % alto riesgo	11 % pCR en reclasif.
Yardley (34)	Oncotype	108	66 % alto riesgo	17 % pCR en RS > 31
Pease (35)	Oncotype	989	32 % RS > 31	9 % pCR en RS > 31
ADAPT (SABCS 20)	Oncotype	576	75 % RS > 25	16 % pCR en RS > 25
Sella (36)	Oncotype	76	50 % RS > 25	21 % pCR en RS > 25
Morales (28)	Oncotype	122	35 % alto riesgo	22 % pCR en RS > 31
Dubsky (30)	EndoPredict	134	93 % alto riesgo	22 % en RCB 0-I

las pacientes con escasa respuesta deberán de ser subsidiarias de un tratamiento adicional posterior.

2. Con los parámetros clínico-patológicos que se utilizan en la actualidad existe todavía un error de clasificación que puede condicionar el resultado. Con las PG se puede minorizar dicho error y mejorar la selección y los resultados del tratamiento neoadyuvante.
3. Las PG nos ayudan a valorar la sensibilidad hormonal siendo independiente de los parámetros clínico-patológicos habituales.
4. En el fenotipo luminal las PG nos ofrece una mejor selección de las pacientes que precisan un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia incrementando significativamente el porcentaje de respuestas patológicas.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Serafín Morales Murillo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitari Arnau de Vilanova
Avda. Alcalde Rovira Roure, 80
25198 Lleida
e-mail: serafinmorales01@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26(5):778-85.
2. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(5):1508-16.
3. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(11):1477-86.
4. Llombart-Cussac A, Guerrero Á, Galán A, Carañana V, Buch E, Rodríguez-Lescure Á, et al. Phase II trial with letrozole to maximum response as primary systemic therapy in postmenopausal patients with ER/PgR[+] operable breast cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 2012;14(2):125-31.
5. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(2):167-70.
6. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet Lond Engl* 2014;384(9938):164-72.
7. Sheri A, Smith IE, Johnston SR, A'Hern R, Nerurkar A, Jones RL, et al. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2015;26(1):75-80.
8. Abstract GS5-01: Residual cancer burden after neoadjuvant therapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multi-center pooled analysis | Cancer Research [Internet]. [citado 8 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cancerres.aacrjournals.org/content/80/4_Supplement/GS5-01
9. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25(28):4414-22.
10. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;35(10):1049-60.
11. Carpenter R, Doughty JC, Cordiner C, Moss N, Gandhi A, Wilson C, et al. Optimum duration of neoadjuvant letrozole to permit breast conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(3):569-76.
12. Allevi G, Strina C, Andreis D, Zanoni V, Bazzola L, Bonardi S, et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2013;108(8):1587-92.

13. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2012;23(12):3069-74.
14. Kim HJ, Noh WC, Lee ES, Jung YS, Kim LS, Han W, et al. Efficacy of neoadjuvant endocrine therapy compared with neoadjuvant chemotherapy in pre-menopausal patients with oestrogen receptor-positive and HER2-negative, lymph node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res BCR* 2020;22(1):54.
15. Torrisi R, Marrazzo E, Agostinetti E, De Sanctis R, Losurdo A, Masci G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in hormone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer: when, why and what? *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;103280.
16. Fuksa L, Micuda S, Grim J, Ryska A, Hornychova H. Predictive biomarkers in breast cancer: their value in neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Invest* 2012;30(9):663-78.
17. Ingolf J-B, Russalina M, Simona M, Julia R, Gilda S, Bohle RM, et al. Can ki-67 play a role in prediction of breast cancer patients' response to neoadjuvant chemotherapy? *BioMed Res Int* 2014;2014:628217.
18. Chen X, He C, Han D, Zhou M, Wang Q, Tian J, et al. The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol Lond Engl* 2017;13(9):843-57.
19. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyer DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34(10):1134-50.
20. Straver ME, Glas AM, Hannemann J, Wesseling J, van de Vijver MJ, Rutgers EJT, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(3):551-8.
21. Whitworth P, Beitsch P, Mislowsky A, Pellicane JV, Nash C, Murray M, et al. Chemosensitivity and Endocrine Sensitivity in Clinical Luminal Breast Cancer Patients in the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST) Predicted by Molecular Subtyping. *Ann Surg Oncol* 2017;24(3):669-75.
22. Abstract PD9-01: 5-year outcomes in the NBRST trial: Preoperative MammaPrint and Blueprint breast cancer subtype is associated with neoadjuvant treatment response and survival | Cancer Research [Internet]. [citado 15 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cancerres.aacrjournals.org/content/81/4_Supplement/PD9-01
23. Kim HK, Park KH, Kim Y, Park SE, Lee HS, Lim SW, et al. Discordance of the PAM50 Intrinsic Subtypes Compared with Immunohistochemistry-Based Surrogate in Breast Cancer Patients: Potential Implication of Genomic Alterations of Discordance. *Cancer Res Treat* 2019;51(2):737-47.
24. Markopoulos C, van de Velde C, Zarca D, Ozmen V, Masetti R. Clinical evidence supporting genomic tests in early breast cancer: Do all genomic tests provide the same information? *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2017;43(5):909-20.
25. Glück S, de Snoo F, Peeters J, Stork-Sloots L, Somlo G. Molecular subtyping of early-stage breast cancer identifies a group of patients who do not benefit from neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(3):759-67.
26. Nitz U, Gluz O, Kreipe HH, Christgen M, Kuemmel S, Baehner FL, et al. The run-in phase of the prospective WSG-ADAPT HR+/HER2- trial demonstrates the feasibility of a study design combining static and dynamic biomarker assessments for individualized therapy in early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920973130.
27. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2006;24(23):3726-34.
28. Morales Murillo S, Gasol Cudos A, Veas Rodriguez J, Canosa Morales C, Melé Olivé J, Vilardell Villellas F, et al. Selection of neoadjuvant treatment based on the 21-GENE test results in luminal breast cancer. *Breast Edinb Scotl* 2021;56:35-41.
29. Iwata H, Masuda N, Yamamoto Y, Fujisawa T, Toyama T, Kashiwaba M, et al. Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: the TransNEOS study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173(1):123-33.
30. Dubsy PC, Singer CF, Egle D, Wette V, Petru E, Balic M, et al. The EndoPredict score predicts response to neoadjuvant chemotherapy and neoendocrine therapy in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer patients from the ABCSG-34 trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2020;134:99-106.
31. Ueno T, Masuda N, Yamanaka T, Saji S, Kuroi K, Sato N, et al. Evaluating the 21-gene assay Recurrence Score® as a predictor of clinical response to 24 weeks of neoadjuvant exemestane in estrogen receptor-positive breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2014;19(4):607-13.
32. Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Ando M, Shibata T, Katsumata N, Kouno T, et al. 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *Breast Edinb Scotl* 2009;18(3):171-4.
33. Bear HD, Wan W, Robidoux A, Rubin P, Limentani S, White RL, et al. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. *J Surg Oncol* 2017;115(8):917-23.
34. Yardley DA, Peacock NW, Shastry M, Burris HA, Bechhold RG, Hendricks CB, et al. A phase II trial of ixabepilone and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy for patients with HER2-negative breast cancer: correlation of pathologic complete response with the 21-gene recurrence score. *Breast Cancer Res Treat* 2015;154(2):299-308.
35. Pease AM, Riba LA, Gruner RA, Tung NM, James TA. Oncotype DX® Recurrence Score as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2019;26(2):366-71.
36. Sella T, Gelber SI, Poorvu PD, Kim H-J, Dominici L, Guzman-Arocho YD, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy and the 21-gene Breast Recurrence Score test in young women with estrogen receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2021;186(1):157-65.

Plataformas genómicas en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama

ALICIA DE LUNA AGUILAR, JAVIER DAVID BENÍTEZ FUENTES

Unidad de Mama. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La terapia endocrina adyuvante del cáncer de mama luminal es la estrategia principal para la prevención de recurrencia de la enfermedad en este subtipo de cáncer de mama, particularmente las recaídas tardías de la enfermedad.

Si bien, menos de un tercio de las mujeres con cáncer de mama recién diagnosticado son premenopáusicas, la elección del tratamiento adyuvante va a estar íntimamente relacionada con esta característica de la paciente.

En general, el uso de *plataformas genómicas* en pacientes *premenopáusicas* tendrá una mayor relevancia en aquellos tumores localizados que no se acompañen de otras características clínicas de mal pronóstico que confieran un alto riesgo de recaída, especialmente en aquellos tumores *sin afectación ganglionar* al diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: Terapia endocrina adyuvante. Cáncer de mama luminal. Mujeres premenopáusicas.

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN PACIENTES PREMENOPÁUSICAS

Se disponen de diferentes terapias para el tratamiento endocrino adyuvante en tumores luminales; en pacientes premenopáusicas se podrá utilizar tamoxifeno, la combinación de tamoxifeno con estrategias dirigidas a la supresión ovárica o bien la combinación de una de estas últimas con Inhibidores de la aromatasa. En cada caso tanto la terapia como la duración de la misma deberá ser seleccionada en cada paciente teniendo en cuenta

ABSTRACT

Adjuvant endocrine therapy for luminal breast cancer is the main strategy for prevention of disease recurrence in this subtype of breast cancer, particularly in prevention of late disease relapses.

Although less than a third of women with newly diagnosed breast cancer are premenopausal, the choice of adjuvant treatment will be closely related to this characteristic of the patient.

In general, the use of genomic assays in premenopausal patients will be standard in localized tumors with no other clinical characteristics of poor prognosis that confer a high risk of relapse, especially in those tumors without lymph node involvement at diagnosis.

KEYWORDS: *Adjuvant endocrine therapy. Luminal breast cancer. Premenopausal women.*

las características clinicopatológicas del tumor y el riesgo de recaída individual (1-6).

Dentro de las opciones de tratamiento endocrino adyuvante aceptadas en pacientes de alto riesgo de recaída se incluyen: el uso de estrategias de supresión ovárica, la terapia adyuvante extendida y la terapia secuencial de tamoxifeno seguido de Inhibidores de la aromatasa (7,9,13).

El tamoxifeno es la terapia adyuvante más firmemente establecida, su administración reduce las probabilidades anuales de recurrencia en un 39 % y las probabilidades anuales de muerte en un 31 %, independientemente del

uso de quimioterapia, la edad de la paciente, el estado menopáusico o el estado de los ganglios linfáticos axilares.

La eficacia de la supresión ovárica en esas pacientes ha sido evaluada en los estudios SOFT y TEXT (10,11). En el ensayo SOFT, 3066 mujeres premenopáusicas fueron aleatorizadas a recibir tamoxifeno solo, tamoxifeno más supresión ovárica o exemestano más supresión ovárica durante 5 años. Después de una mediana de seguimiento de 8 años, la tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 8 años fue del 83,2 % entre las pacientes asignadas a recibir tamoxifeno más supresión ovárica y del 78,9 % entre las asignadas a recibir tamoxifeno solo (HR para recidiva, un segundo cáncer invasivo, o muerte, 0,76; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,62 a 0,93; $p = 0,009$). Entre las pacientes que fueron asignadas para recibir exemestano más supresión ovárica, la tasa de SLE fue del 85,9 %, una diferencia de 7,0 puntos porcentuales con respecto al tamoxifeno solo (índice de riesgo, 0,65; IC del 95 %, 0,53 a 0,81). En un análisis de subgrupos, las mujeres con alto riesgo de recurrencia, que recibieron quimioterapia previa, tuvieron mejores resultados con la supresión ovárica. En los subgrupos de mujeres sin quimioterapia en cambio, no se observó ningún beneficio significativo de la supresión ovárica.

En el estudio TEXT más de 2600 mujeres premenopáusicas fueron randomizadas a recibir tamoxifeno más supresión ovárica o exemestano más supresión ovárica después de la cirugía.

Teniendo en cuenta estos resultados, se deberá considerar su utilización en pacientes con características clinicopatológicas de alto riesgo, especialmente en aquellas pacientes jóvenes, con una edad menor de 35 años. Sin embargo, dado el perfil de toxicidad de estos tratamientos, el beneficio de su uso deberá ser bien balanceado con la toxicidad, además en ocasiones la terapia se deberá ajustar a lo largo del tiempo en aquellas pacientes que no toleren esta estrategia.

La terapia endocrina extendida ha sido evaluada en los estudios ATLAS y aTTOM, estableciéndose su beneficio en aquellas pacientes de alto riesgo de recaída. El estudio ATLAS incluyó 6846 pacientes tanto premenopáusicas como posmenopáusicas. La reducción absoluta del riesgo de recaída fue del 3,7 % entre los 5 y 14 años del diagnóstico (21,4 % *versus* 25,1 %). La administración de tamoxifeno por 10 años se acompañó además de un beneficio en supervivencia global, reduciendo la mortalidad en aquellas pacientes que recibieron tamoxifeno por 10 años. Estos resultados se confirmaron posteriormente en el estudio aTTOM.

La terapia secuencial de tamoxifeno e inhibidores de la aromatasas se deberá plantear en aquellas pacientes que durante la terapia endocrina adyuvante desarrollan una menopausia. Dada la alta prevalencia de pacientes que se encuentran con amenorrea persistente pero que mantienen un perfil hormonal compatible con preme-

nopausia, esta decisión deberá ser tomada tras la comprobación analítica del estatus hormonal. Una adecuada monitorización hormonal posterior deberá ser también realizada tras el cambio de tratamiento para detectar aquellas pacientes que recuperen la función ovárica (12).

Por otro lado, en las últimas décadas se han seleccionado y establecido diferentes factores clinicopatológicos de alto riesgo, en presencia de los cuales un tratamiento exclusivo con terapia endocrina adyuvante pueda ser insuficiente, lo que ha determinado el uso de quimioterapia adyuvante en estas pacientes de forma añadida a la terapia endocrina estándar. Dentro de estos factores de mal pronóstico encontramos principalmente la presencia de afectación ganglionar, la baja expresión de receptores hormonales, la alta actividad de Ki-67, alto grado histológico así como la amplia extensión local del tumor en el momento del diagnóstico. El uso de estos esquemas de quimioterapia adyuvante ha sido incluso más extendido en pacientes premenopáusicas dado el mayor riesgo intrínseco de estas pacientes.

En los últimos años el desarrollo de plataformas genómicas ha permitido una mejor estimación del riesgo de recaída de la enfermedad, teniendo en cuenta tanto los factores clinicopatológicos clásicos como factores de la biología molecular individual del tumor. Esto a su vez ha permitido una mejor categorización del riesgo individual en cada paciente así como una mejora en la toma de decisiones, con la abstención del uso de quimioterapia en aquellas pacientes en las que el riesgo de recaída no es lo suficientemente alto como para justificar la toxicidad secundaria de un tratamiento citotóxico (14-18).

PLATAFORMAS GENÓMICAS EN PACIENTES PREMENOPÁUSICAS

En la actualidad se disponen de diferentes plataformas genómicas, las cuales han sido validadas en general, mediante la realización de un estudio retrospectivo inicial y estudios prospectivos posteriormente.

El desarrollo de estos estudios prospectivos en los últimos años se ha llevado a cabo determinando en primer lugar el diseño del estudio y la plataforma genómica utilizada y en segundo lugar la población diana del mismo (19-21).

De esta manera se dispone de resultados de estudios realizados en poblaciones de riesgo diferente, determinado principalmente por la presencia o no de afectación ganglionar. Por otro lado, se dispone de resultados de estudios realizados en poblaciones de riesgo múltiple sin tener en cuenta la afectación ganglionar, de los que se deberán extraer los resultados en cada población específica. No se disponen en la actualidad de estudios realizados de forma exclusiva en pacientes premenopáusicas, por lo que los resultados se deberán extraer del análisis de subgrupos de estudios que incluyen pacientes tanto premenopáusicas como posmenopáusicas (22,23,26).

Oncotype DX es una plataforma genómica disponible en la actualidad que incluye 16 genes asociados a tumores y 5 genes de referencia, con el resultado expresado como una puntuación de recurrencia calculada o *recurrence score* (RS). En su desarrollo inicial se realizó una selección de los genes y desarrollo del algoritmo RS, extrayendo ARN de la pieza tumoral y realizando una reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real. Con estos datos se establecieron tres grupos principales de riesgo determinados por el intervalo de RS; actualmente se establece alto riesgo genómico (RS 26-100), riesgo genómico intermedio (RS 11-25) y bajo riesgo genómico (RS < 11) (25).

En 2018, el estudio TAILORx mostró que la terapia endocrina no era inferior a la terapia combinada con terapia endocrina y quimioterapia (por lo tanto, la quimioterapia adyuvante no es beneficiosa) entre la mayoría de las mujeres con cáncer de mama luminal HER2 negativo sin afectación ganglionar en el grupo de riesgo intermedio (RS de 11 a 25). Este estudio incluyó un total de 10.273 pacientes. Los pacientes del grupo de bajo riesgo recibieron terapia endocrina sola (grupo A), los pacientes de riesgo intermedio fueron asignados aleatoriamente a terapia endocrina sola (grupo B) frente a la terapia combinada (grupo C) y los pacientes de alto riesgo recibieron terapia combinada (grupo D). De estos pacientes, 6711 (69 %) tenían un RS de rango medio de 11 a 25 y fueron asignados al azar al brazo B o C. El ensayo se diseñó para mostrar la no inferioridad de la terapia endocrina para la supervivencia libre de enfermedad invasiva (definida como ausencia de recidiva de la enfermedad invasiva, segundo cáncer primario o muerte) en estos pacientes. Los pacientes presentaban un tamaño medio del tumor de 1,5 cm en el grupo de riesgo bajo e intermedio y de 1,7 cm en el grupo de alto riesgo. El grado histológico del tumor fue en su mayoría intermedio (57 %) y bajo (29 %) en los grupos genómicos de riesgo bajo e intermedio; en cambio, en el grupo genómico de alto riesgo, predominó el grado alto (50 %) sobre el grado bajo (7 %) e intermedio (43 %). La distribución de pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas fue igual en todos los grupos de riesgo, con una presencia de pacientes premenopáusicas en torno al 30 % de las pacientes.

Los resultados en el grupo de riesgo intermedio determinaron una supervivencia libre de enfermedad invasiva similar para ambos grupos de tratamiento, HR 1,08; intervalo de confianza del 95 %, 0,94 a 1,24; $p = 0,26$). A los 9 años, los dos grupos de tratamiento tenían tasas similares en supervivencia libre de enfermedad invasiva (83,3 % en el grupo de terapia endocrina y 84,3 % en el grupo de terapia combinada), en ausencia de recurrencia de enfermedad a distancia (94,5 % y 95,0 %) y supervivencia global (SG) (93,9 % y 93,8 %) (25).

En el mismo estudio, el análisis exploratorio indicó que la quimioterapia sí se asoció con algún beneficio en

mujeres ≤ 50 años que tenían una RS de 16 a 25. Este beneficio puede explicarse, al menos en parte, por un efecto antiestrogénico asociado a la menopausia prematura inducida por quimioterapia, si bien en el estudio no se recopilaron datos específicos sobre la menopausia inducida por quimioterapia. Para el objetivo de supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 5 años en estas pacientes se observó el beneficio de la quimioterapia cuando el RS fue de 16 a 20 con una diferencia porcentual de 2,7 (del 92 % al 94,7 %) y de 5,8 (del 86,3 % al 92,1 %) cuando el RS fue de 21 a 25. Para la ausencia de recurrencia del cáncer de mama a distancia a los 5 años, también se observó un beneficio de la quimioterapia en estas pacientes más jóvenes; cuando el RS fue de 16 a 20, la diferencia porcentual fue de 0,8 (de 98,1 % a 98,9 %) y cuando el RS fue de 21 a 25, la diferencia porcentual fue de 3,2 (de 93,2 % a 96,4 %). No se observó sin embargo diferencia significativa en supervivencia global (25).

En el grupo genómico de alto riesgo ($n = 1389$), el 43 % de los pacientes tenían un riesgo clínicamente bajo y el 57 % tenían un riesgo clínicamente alto. En este grupo de alto riesgo de TAILORx, la tasa estimada de ausencia de recurrencia del cáncer de mama a 5 y 9 años a distancia fue del 93,0 % (SE, 0,8 %) y 86,8 % (SE, 1,7 %), respectivamente. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad invasiva fueron 87,6 % (SE, 1,0 %) a los 5 años y 75,7 % (SE, 2,2 %) a los 9 años. Las tasas de supervivencia global fueron 95,9 % (SE, 0,6 %) a los 5 años y 89,3 % (SE, 1,4 %) (27,28).

En el subgrupo de pacientes menores de 50 años de alto riesgo genómico, los datos obtenidos en cuanto al beneficio de la quimioterapia añadida a la terapia endocrina estándar fueron los siguientes: tasa estimada de ausencia de recurrencia del cáncer de mama a 5 y 9 años a distancia fue del 91,1 % (SE, 1,6 %) y 88,7 % (SE, 2,1 %), respectivamente. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad invasiva fueron 86,4 % (SE, 1,9 %) a los 5 años y 80,3 % (SE, 2,9 %) a los 9 años. Las tasas de supervivencia global fueron 95,6 % (SE, 1,1 %) a los 5 años y 92,4 % (SE, 1,9 %).

El estudio RxPONDER (29,30), que presentó sus datos en San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2020, es el primer estudio realizado de forma exclusiva en pacientes con cáncer de mama luminal HER2 negativo estadio localizado con afectación ganglionar al diagnóstico. Se incluyeron 5.000 pacientes en las que se realizó la estratificación del riesgo genómico mediante la plataforma genómica Oncotype DX. Aquellas pacientes de riesgo bajo o intermedio (RS 0-25) fueron randomizadas a un tratamiento con terapia endocrina exclusiva *versus* un tratamiento combinado de quimioterapia y terapia endocrina. Posteriormente fueron estratificadas en función del intervalo de RS (RS 0-13 *versus* 14-25), el estatus menopáusico (pre- o posmenopáusica) y la estadificación axilar (ganglio centinela *versus* linfadenectomía axilar).

Respecto a las características basales de las pacientes cabría destacar una distribución similar entre las dos ramas de tratamiento. Respecto a la población global, destaca una mayor presencia de pacientes posmenopáusicas (66,8 % vs. 33,2 % de pacientes premenopáusicas), con un intervalo de RS entre 14-25 (57,2 % vs. 42,8 % de intervalo RS 0-13), con afectación ganglionar de un solo ganglio respecto a dos o tres (65,8 % vs. 25,3 % y 9,2 % respectivamente), con grado histológico bajo o intermedio (24,6 % y 64,1 % respectivamente) y con estadio clínico T1 (58,5 % versus 41,5 % para estadios cT2/cT3).

Además es importante destacar que la utilización de estrategias dirigidas a la supresión ovárica en la subpoblación de pacientes premenopáusicas en este estudio fue de un 16 % en la rama de terapia endocrina exclusiva y del 3 % en la rama de terapia combinada, lo cual será un factor a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados obtenidos respecto al beneficio de la quimioterapia en estas pacientes.

Los resultados obtenidos en supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años en la población general del estudio determinan una ausencia de beneficio en la utilización de quimioterapia en estas pacientes, diferencia absoluta de 1,4 % (92,4 % en terapia combinada versus 91 % en terapia endocrina), HR 0,81; 95 % CI 0,67-0,98, $p = 0,026$.

Sin embargo, si nos referimos únicamente a las pacientes premenopáusicas, el beneficio de la quimioterapia adyuvante añadida a la terapia endocrina estándar está claramente establecido en todos los subgrupos:

- Supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años: beneficio absoluto del 5,2 % (94,2 % en terapia combinada vs. 89 % en terapia endocrina exclusiva); HR 0,54, 95 % CI 0,38-0,76, $p = 0,0004$.
- Supervivencia libre de recaída a distancia: beneficio absoluto del 2,9 % (3,1 % en terapia combinada vs. 6 % en terapia endocrina exclusiva).
- Supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años en pacientes con RS de 0 a 13: beneficio absoluto del 3,9 % (96,5 % en terapia combinada vs. 92,6 % en terapia endocrina exclusiva); HR 0,46, 95 % CI 0,22-0,97, $p = 0,004$.
- Supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años en pacientes con RS de 14 a 25: beneficio absoluto del 6,2 % (92,8 % en terapia combinada vs. 86,6 % en terapia endocrina exclusiva); HR 0,57, 95 % CI 0,39-0,84, $p = 0,005$.
- Supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años en pacientes con afectación ganglionar de 1 solo ganglio axilar: beneficio absoluto del 5,2 % (94,4 % en terapia combinada vs. 89,2 % en terapia endocrina exclusiva); HR 0,50, 95 % CI 0,32-0,77, $p = 0,002$.
- Supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años en pacientes con afectación ganglionar de 2 o 3 ganglios axilares: beneficio absoluto del

5,1 % (93,8 % en terapia combinada vs. 88,7 % en terapia endocrina exclusiva); HR 0,58, 95 % CI 0,34-1,02, $p = 0,0057$.

- Supervivencia global a 5 años: beneficio absoluto del 1,3 % (98,6 % en terapia combinada vs. 97,3 % en terapia endocrina exclusiva); HR 0,47, 95 % CI 0,24-0,94, $p = 0,032$.

Con estos datos publicados recientemente se establece el claro beneficio de la quimioterapia adyuvante con pacientes premenopáusicas con afectación ganglionar, independientemente del intervalo de RS y de la extensión de la afectación ganglionar, lo que determina que el uso de plataformas genómicas en estas pacientes no presenta claro beneficio en la toma de decisiones terapéuticas.

MammaPrint es otra plataforma genómica utilizada en la actualidad que ha sido desarrollada y validada para predecir el potencial biológico de desarrollo de metástasis en un tumor primario de cáncer de mama. Se analizan 70 genes que se relacionan con las 7 vías funcionales involucradas en el proceso de diseminación y recurrencia de la enfermedad. MammaPrint ha sido validada en diferentes estudios donde se objetivó que el riesgo de recaída a 10 años era superior en aquellas pacientes con tumores considerados de alto riesgo genómico respecto a aquellas de bajo riesgo genómico (30 % vs. 10 %) (31-35).

Posteriormente, el estudio MINDACT se llevó a cabo entre 2007 y 2011 y su objetivo principal fue la integración del riesgo genómico y clínico para así establecer un protocolo terapéutico teniendo en cuenta estos dos factores. Así, en aquellas pacientes de alto riesgo, tanto clínico como genómico, la necesidad de un tratamiento con quimioterapia quedaría claramente establecida y, por otro lado, en las pacientes de bajo riesgo tanto clínico como genómico la omisión de un tratamiento con quimioterapia también quedaría establecida (36,37).

En aquellas pacientes con una valoración de riesgo discordante entre el riesgo clínico y genómico, se llevó a cabo una aleatorización a un tratamiento combinado frente a terapia endocrina exclusiva, para poder así comparar los resultados y poder establecer la relevancia de cada una de estas herramientas de valoración del riesgo.

Se incluyeron 6693 pacientes entre 2007 y 2011 con estadio clínico de enfermedad cT1-cT2 y cN0-cN1. Un total de 2187 pacientes en el estudio tuvieron resultados de riesgo discordantes; 1550 pacientes tuvieron alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico y 592 pacientes tuvieron bajo riesgo clínico y alto riesgo genómico. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de recaída a distancia (38,39).

Respecto a las características basales de las pacientes de riesgo discordante, se observó que en torno al 32 % de las pacientes presentaban una edad menor de 50 años y en ellas, el uso de estrategias de supresión ovárica fue del 21,3 % en la población total, siendo del 16,2 % en el grupo sin quimioterapia y del 26,4 % en el grupo de quimioterapia.

En el análisis inicial en 2016, con un seguimiento del 60 % de los pacientes durante 5 años o más, se demostró una no inferioridad del tratamiento con terapia endocrina exclusiva en aquellas pacientes de alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico, con un beneficio absoluto del 1,5 % en supervivencia libre de recaída a distancia a 5 años (94,4 % versus 95,9 %); IC 95 %, 92,5-96,2 (no superado el umbral de inferioridad de 92 % del IC 95 %) (40).

Se disponen actualmente de los resultados actualizados en febrero de 2020, con un seguimiento total de 8,7 años y con un seguimiento de 5 años o más en el 91,9 % de las pacientes (41). Las pacientes con bajo riesgo clínico y genómico (n = 2745) con terapia endocrina exclusiva mantuvieron excelentes tasas de supervivencia a 5 y 8 años; mientras que las pacientes con alto riesgo clínico y genómico (n = 1806) que recibieron terapia combinada mantuvieron las peores tasas de supervivencia a 5 y 8 años.

Por otro lado, se disponen de los resultados en pacientes de alto riesgo clínico pero bajo riesgo genómico. En este subgrupo el beneficio de la quimioterapia no está justificado y se mantiene el límite de no inferioridad del IC 95 % en el objetivo principal de supervivencia libre de recaída a distancia a 5 años (IC del 95 %: 93,1-96,6). Además el beneficio absoluto a 5 años se reduce de 1,5 % a 0,9 % (SE 1,1, 95 % CI -1,4 a 3,1) y sigue siendo pequeño a los 8 años, con un beneficio absoluto de 2,6 % (SE 1,6, 95 % CI 0,5 a 5,7).

Sin embargo, en el análisis exploratorio actualizado en pacientes con alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico destaca el diferente beneficio observado de la quimioterapia en función de la edad de las pacientes (menores de 50 años de edad frente a mayores de 50 años). Así, se determina que en mujeres mayores (> 50 años), no se observó ningún beneficio de la quimioterapia en supervivencia libre de recaída a distancia a 8 años: 90,2 % (IC 95 % 86,8-92,7) con quimioterapia (n = 441) frente a 90,0 % (86,6-92,6) sin quimioterapia (n = 453); diferencia absoluta del 2 %, SE 2,1, IC del 95 %: -4,0 a 4,4; HR 0,82 (95 % CI 0,55-1,24). Por otro lado, en mujeres menores de 50 años la administración de quimioterapia sí pareció mejorar la supervivencia libre de recaída a distancia con una diferencia absoluta del 5 % (SE 2,8, 95 % CI -0,5 a 10,4), siendo del 93,6 % (95 % CI 89,33-96,33) en pacientes con quimioterapia (n = 235) frente al 88,6 % (83,5-92,3) en pacientes sin quimioterapia (n = 229); HR 0,54 (IC 95 % 0,30-0,98).

CONCLUSIÓN

El uso de las plataformas genómicas ha revolucionado el tratamiento adyuvante del cáncer de mama luminal HER2 negativo estadio localizado. Su validación mediante estudios prospectivos ha permitido la omisión de la quimioterapia en un gran número de pacientes, con datos

actualizados y a largo plazo de supervivencia libre de recaída de enfermedad invasiva y/o a distancia que apoyan esta estrategia terapéutica de una forma segura y eficaz.

Es de especial interés la población de pacientes menores de 50 años dados los resultados observados en los estudios comentados anteriormente, en los que se determina un beneficio superior de la quimioterapia respecto al observado en la población de pacientes mayores de 50 años y en la población global de los mismos. Si bien este beneficio podría ser explicado por la supresión ovárica inducida por la quimioterapia, no se dispone de evidencia suficiente para aclarar esta hipótesis. Además cabe destacar que el uso de estrategias dirigidas a la supresión ovárica en el grupo control de terapia endocrina exclusiva en estas pacientes no supera el 20 % lo que limita aún más la evidencia en este sentido.

En estas pacientes se deberá tener en cuenta además el riesgo clínico individual, principalmente la presencia o no de afectación ganglionar. En pacientes menores de 50 años sin afectación ganglionar el uso de una plataforma genómica puede aportar información útil y modificar la actitud terapéutica en un gran número de pacientes, si bien su uso está más limitado y no parece aportar información relevante en aquellas pacientes con afectación ganglionar al diagnóstico dado el beneficio generalizado de la quimioterapia en estas pacientes independientemente de la carga de afectación axilar y del riesgo genómico.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Alicia de Luna Aguilar
Unidad de Mama
Hospital Clínico San Carlos
Paseo Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: alicia.delunaaguilar@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Márquez-Rodas I, Pollán M, Escudero MJ, et al. Frequency of breast cancer with hereditary risk features in Spain: Analysis from GEICAM "El Álamo III" retrospective study. *PLoS One* 2017;12(10):e0184181.
2. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(5):dju055.
3. Dowsett M, Goldhirsch A, Hayes DF, et al. International web-based consultation on priorities for translational breast cancer research. *Breast Cancer Res* 2007;9:R81.
4. Azim HA Jr, de Azambuja E, Colozza M, et al. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol* 2011;22: 1939-47.
5. Ferreira AR, Di Meglio A, Pistilli B, et al. Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors: a prospective patient-reported outcomes analysis. *Ann Oncol* 2019;30:1784-95.

6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
7. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. *Breast* 2009;18(Suppl 3):S122-30.
8. Krop I, Ismaila N, Stearns V. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Focused Update Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2017;13(11):763-6.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.
10. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, et al. SOFT and TEXT Investigators and International Breast Cancer Study Group. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *J Clin Oncol* 2020;38(12):1293-303.
11. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):122-37.
12. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. *Hum Reprod* 2006;21(2):545-53.
13. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319-29.
14. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:122-37.
15. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26:1533-46.
16. Dowsett M, Turner N. Estimating risk of recurrence for early breast cancer: Integrating clinical and genomic risk. *J Clin Oncol* 2019;37:689-92.
17. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320(8):479-84.
18. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(27):2817-26.
19. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(22):1673-82.
20. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(23):3726-34.
21. Sestak I, Martin M, Dubsy P, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176(2):377-86.
22. Gnant M, Filipits M, Greil R, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 2014;25(2):339-45.
23. Nitz U, Gluz O, Christgen M, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(3):573-83.
24. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26(5):721-8.
25. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):111-21.
26. Krop I, Ismaila N, Andre F, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2017;35:2838-47.
27. Geyer CE Jr, Tang G, Mamounas EP, et al. 21-Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2018;4:37.
28. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(3):367-74.
29. Kalinsky K, Barlow W, Meric-Bernstam F, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative breast cancer with recurrence score (RS) of 25 or less: SWOG S1007. Presented at the virtual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-11, 2020 Abstract GS3-00.
30. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, Jr., et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:2053-65.
31. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:717-29.
32. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:540-51.
33. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(25):1999-2009.
34. Buyse M, Loi S, van't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(17):1183-92.
35. Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in nodenegative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117(3):483-95.
36. Mook S, Schmidt MK, Viale G, et al. The 70-gene prognostic signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:295-302.
37. Delaloe S, Piccart M, Rutgers E, et al. Standard anthracycline based versus docetaxel-capecitabine in early high clinical and/or genomic risk breast cancer in the EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT phase III trial. *J Clin Oncol* 2020;38:1186-97.
38. Jacob L, Witteveen A, Beumer I, et al. Controlling technical variation amongst 6693 patient microarrays of the randomized MINDACT trial. *Commun Biol* 2020;3:397.
39. Chen E, Tong KB, Malin JL. Cost-effectiveness of 70-gene MammaPrint signature in node-negative breast cancer. *Am J Manag Care* 2010;16(12):e333-42.
40. Cardoso F, Piccart-Gebhart MJ, Rutgers EJ, et al. Standard anthracycline based vs. docetaxel-capecitabine in early breast cancer: Results from the chemotherapy randomization (R-C) of EORTC 10041/ BIG 3-04 MINDACT phase III trial. *J Clin Oncol* 2017;35(15 Suppl):516.
41. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021;22(4):476-88. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00007-3

Plataformas genómicas para identificar las recurrencias tardías en cáncer de mama

ISABEL ÁLVAREZ LÓPEZ

Unidad de Gestión del Cáncer de Guipúzcoa – OSAKIDETZA (OSI-Donostialdea/Hospital Universitario Donostia – Onkologikoa). Oncología Médica. BioDonostia. Donostia, Gipuzkoa

RESUMEN

Las pacientes con cáncer de mama localizado con receptores hormonales positivos y HER2 negativo presentan riesgo de recaídas tardías. El uso de terapia endocrina extendida durante más de los 5 años considerados estándar aporta un beneficio moderado. Este puede ser insignificante en las pacientes con bajo riesgo de recurrencia tardía y por otro lado a pesar de tener riesgo clínicamente relevante de recaída no todas obtienen beneficio del uso la terapia prolongada que no esta exenta de efectos secundarios. Las plataformas genómicas pueden dar información pronóstica adicional añadida a los factores pronósticos clinicopatológicos clásicos y podrían predecir beneficio a la terapia extendida.

PALABRAS CLAVE: Recurrencia tardía. Terapia hormonal extendida. Factor pronóstico. Factor predictivo.

INTRODUCCIÓN

La terapia antiestrogénica adyuvante (HT) del cáncer de mama localizado que expresa receptores hormonales (RH+), de estrógenos y/o de progesterona, es uno de los pilares del tratamiento de esta patología con impacto en la supervivencia libre de recaída (SLE), supervivencia global (SG) y aparición segundos primarios en mama (1). El tratamiento incluye el uso de tamoxifeno (TMX) (en pacientes pre- y posmenopáusicas y varones), inhibidores de aromataasa (IA) (posmenopáusicas) y supresión ovárica (SO) asociada a tamoxifeno o IA (premenopáusicas de alto riesgo). Se indica en todos los

ABSTRACT

Patients with non-metastatic breast cancer hormone receptor positive and HER2 negative are at risk for late relapse. The use of extended endocrine therapy for more than the 5 years considered standard provides moderate benefit. This can be negligible in patients with a low risk of late recurrence and, on the other hand, despite having a clinically relevant risk of relapse, not all of them obtain benefit from the use of prolonged therapy, which is not free of side effects. Genomic signatures can provide additional prognostic information in addition to classical clinicopathological prognostic factors and could predict benefit of extended therapy.

KEYWORDS: Late recurrence. Extended endocrine therapy. Prognostic factor. Predictive factor.

estadios dada su aceptable tolerancia y así aparece en las guías de práctica clínica, recomendándose una duración mínima de 5 años (2-4).

Sin embargo, una característica de los tumores RH+ es que su riesgo de recurrencia permanece estable después de los 5 años del diagnóstico, más allá de los 5 años de la terapia endocrina estándar. El riesgo afecta a todos los subgrupos y la recaída a distancia a 20 años para aquellas pacientes que finalizan 5 años de HT, va de un 13 % para los T1N0 a un 52 % para las que tienen de 4-9 ganglios afectados tal y como se objetivó en el metaanálisis del EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) (5).

Con el fin de disminuir las recaídas tardías se ha valorado en diferentes estudios la prolongación del tratamiento más allá de 5 años, lo que se suele dominar terapia extendida, en los que se objetiva una mejoría modesta en la SLE, sin impacto general en la SG, salvo para el letrozol tras 5 años de TMX en pacientes con ganglios positivos, en el estudio MA.17 y para el tamoxifeno por 10 años en el estudio ATLAS (6). En estos estudios se ha valorado 10 años de TMX comparado con 5 en pre- y posmenopáusicas, IA tras 5 años de TMX en posmenopáusicas e IA tras 5 años de IA o de TMX->IA en pacientes posmenopáusicas. No hay estudios de tratamientos de duración > 5 años en pacientes premenopáusicas tratadas con SO + TMX o IA (Tabla I). Globalmente la ganancia es modesta y se ha visto

con TMX y con IA tras 5 años de TMX. Sin embargo, la prolongación de IA tras usar estos en los primeros cinco años es menos evidente y no se han objetivado diferencias entre 7 vs. 10 años de tratamiento total, como se puede ver en los datos presentados en el meta-análisis del EBCTCG (7). Por otra parte hay que tener en cuenta los efectos secundarios asociados a la prolongación del tratamiento, como el aumento de cáncer de endometrio y enfermedad tromboembólica asociada al TMX (8) y la patología osteoarticular y posiblemente cardiovascular asociada a los IA (9), así como los efectos comunes de la deprivación estrógena como los sofocos, pérdida de la libido, sudoración y alteración del ánimo que empeoran la calidad de vida diaria y son responsables de no adherencia óptima al tratamiento.

TABLA I
TERAPIA ENDOCRINA EXTENDIDA. ENSAYOS RANDOMIZADOS (6)

ESTUDIO 1 ^{ER} TRATAMIENTO	INTERVENCIÓN	BENEFICIO ABSOLUTO	HR – SLE (RAMA EXPERIMENTAL)
NSABP 14 N0, 5a TMX	TMX 5a Placebo	SLE 7a 4 % (placebo) SG 7a 3 %	1,4 (0,9-2,2)
ATLAS 5a TMX	TMX 5a No tto	SLE 10a 3,7 % SG (específica) 10a 2,8 %	0,84 (0,76-0,94)
aTToM 5a TMX	TMX 5a No tto	SLE 2,6 % SG 1,6 %	0,75 (0,66-0,86) en el año 10 o posterior
NSABP B33 Postm, 5a TMX	Exemestano 5a Placebo	SLE 4a 2 %	0,68 (NA)
MA17 Postm, 5a TMX	Letrozol 5a Placebo	SLE 4a 4,6 % SG 4a 0,4 %	0,58 (0,45-0,76)
ABCSG 6a Postm, 5a TMX+/-IA	Anastrozol 3a No tto	SLE 6a 4,6 % SG 6a 1,4 %	0,62 (0,40-0,96)
NSABP-B42 Postm, 5a, cualquier t endocrino	Letrozol 5a Placebo	SLE 7a 3,4 % SG 7a 0,5 % (placebo)	0,85 (0,73-0,99)
MA17R Postm, 5a IA+/- TMX previo	Letrozol 5a Placebo	SLE 5a 4 % SG 5a 1 %	0,66 (0,48-0,91)
DATA Postm 2-3a TMX	Anastrozol 6a Anastrozol 3a	SLE 5a 3,7 % SG 5a 1 %	0,79 (0,62-1,02)
IDEAL Postm, 5a cualquier t endocrino	Anastrozol 5a Anastrozol 2,5	SLE 5a 1,4 % SG 5a 0,8 %	0,92 (0,74-1,16)
ABCSG 16 Postm, 5a cualquier t endocrino	Anastrozol 5a Anastrozol 2a	SLE 10a 0,8 % (2y) SG 10a 0,4 % (2y)	1,007 (0,87-1,16)
N-SAS BC 05 Postm, 5a IA/TMX-IA	Anastrozol 5a No tto	SLE 5a 6,5 % SG 5a 0,1 %	0,548 (0,39-0,77)

TMX: tamoxifeno; IA: inhibidor de aromatasas; SLE; supervivencia libre de recaída; SG: supervivencia global; tto: tratamiento; postm: posmenopáusica.

Por ese motivo es necesario seleccionar a las pacientes que tienen más probabilidad de beneficiarse del tratamiento por tener un mayor riesgo de recaída (factores pronósticos) y lo que sería lo más importante, que hubiera marcadores de beneficio del tratamiento más allá de la expresión de RH (factores predictivos) que permitieran seleccionar a aquellas pacientes que se van a beneficiar del tratamiento. Las guías clínicas, basándose en factores clinicopatológicos, recomiendan la terapia endocrina extendida para las pacientes de riesgo (N+, y N0 de alto riesgo) (3,4).

En la actualidad para tomar la decisión de prolongar la terapia endocrina tenemos los factores clinicopatológicos clásicos (T y N, grado) y por otro las plataformas genómicas que podrían ayudarnos a definir mejor el riesgo de recaída tardía en aquellas pacientes sin recurrencia tras 5 años de HT adyuvante y quizá el posible beneficio de extenderla.

FACTORES CLINICOPATOLÓGICOS CLÁSICOS

El factor pronóstico de recaída tardía más importante es la afectación ganglionar. También tiene importancia el estadio del T y el grado (5). No se ha objetivado que el grado de expresión de los RH tenga influencia y el Ki-67 tiene los problemas de reproducibilidad conocidos. Con los datos del Trans-ATAC (pacientes procedentes del estudio ATAC), se han creado 2 algoritmos pronósticos, uno con datos de inmunohistoquímica, IHC4 (RE, RP, HER2 y Ki-67) (10), y otro con la edad, número de ganglios afectados, T y grado (Clinical Treatment Score Post 5 Years, CTS5) (11). IHC4 no presenta una buena discriminación pronóstica para la recurrencia tardía. Sin embargo, el algoritmo de CTS5 (www.cts5-calculator.com) define 3 grupos de riesgo para las recaídas entre los años 5 a 10, que se ha validado y que puede ayudar en la toma de decisiones.

FACTORES MOLECULARES Y PLATAFORMAS GENÓMICAS

La expresión génica asociada a proliferación y RE presenta una interacción dependiente del tiempo con el riesgo de recurrencia. En los pacientes tratados con TMX, la señalización de baja proliferación/RE bajo, cuantificada a través de la expresión de RNAm, define un grupo de pacientes con un riesgo de recaída progresivo a lo largo del tiempo, mientras que los cánceres con señalización de alta proliferación/RE alto muestran un riesgo bajo de recaída temprana pero un alto riesgo de recaída tardía. La tasa más alta de recaída temprana se observa entre los cánceres de alta proliferación/baja señalización de RE, y la tasa más alta de recaída tardía se observa entre los tumores de alta proliferación/alta señalización de RE que tienen un riesgo

bajo de recurrencia en los primeros 5 años (12). Las firmas genómicas disponibles comercialmente obtienen su poder pronóstico mediante la cuantificación de los genes relacionados con RE y proliferación y, por lo tanto, tienen cierta capacidad para predecir la recurrencia tardía (13).

Las plataformas genómicas que tenemos en la actualidad se basan en la expresión de RNA de diferentes genes mediante técnicas de RT-PCR. Tenemos el “RS (21 gene-Recurrence Score)-Oncotype DX” (RS), “70-gen- MammaPrint” (MP), “Prosigna PAM50 risk of recurrence” (ROR), “EndoPredict/EndoPredict clínico” (EP/EPclin) y “Breast Cancer Index” (BCI). Unos dan un resultado dicotómico de riesgo (bajo o alto) (MP, EP, BCI), los otros un valor continuo que se suele agrupar en grupos de riesgo (RS, ROR). RS, MP y BCI son puramente moleculares mientras que ROR y EPclin incluyen factores clínicos (T y N) (14). Todos ellos han demostrado su valor pronóstico independiente a 10 años para la recurrencia por cáncer de mama. RS, MP, ROR y EPclin han sido aceptados por las guías clínicas para la toma de la decisión de administrar o no quimioterapia (QT) adyuvante a las pacientes con RH+/HER2-, con ganglios negativos o 1-3 ganglios afectados (N0/1-3) (4) y RS (15-17) y MP (18) han sido estudiadas en estudios prospectivos específicos para valorar su utilidad en este escenario. Su poder para pronosticar de forma diferencial las recaídas después de los 5 años, se ha valorado en estudios de forma retrospectiva (6), excepto MP que no se ha estudiado de forma específica en este contexto. A continuación, se revisarán los datos para cada uno de ellos (Tabla II).

“RS (21 GENE-RECURRENCE SCORE)-ONCOTYPE DX” (RS)

Este test se basa en el análisis por RT-PCR de la expresión de 16 genes relacionados con cáncer de mama involucrados en la señalización estrogénica y en proliferación y 5 genes de referencia (19). El algoritmo da el resultado de un RS que va de 0 a 100. Predice el beneficio de QT para los riesgos altos (20). Su utilidad para predecir las recurrencias tardías es menos claro, aunque parece que en pacientes con alta expresión del gen del RE (ESR1) predice el riesgo de recaída en los años 6-10 (21). No hay ningún estudio acerca de su potencial uso en predecir el beneficio de la terapia extendida.

“PROSIGNA PAM50 RISK OF RECURRENCE” (ROR)

La firma de expresión génica PAM50 consiste en 50 genes clasificadores y 5 genes de control y categoriza los tumores en subtipos intrínsecos (luminal A y B, HER2 enriquecido y “Basal-Like”).

TABLA II
ESTUDIOS QUE VALORAN EL VALOR PRONÓSTICO PARA LA RECURRENCIA TARDÍA O PREDICTIVO DE BENEFICIO
A LA HT EXTENDIDA DE LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS

<i>Población</i>	<i>n</i>	<i>Plataforma</i>	<i>Valor pronóstico para la recurrencia tardía</i>	<i>p</i>
Trans-ATAC (6) RE+, N-/+, postm 5 años de HT	940	ROR RS IHC4	LR $\chi^2 = 16,29$ LR $\chi^2 = 5,55$ LR $\chi^2 = 7,41$	< 0,001 0,002 0,007
Trans-ATAC (6) RE+, N-, postm 5 años de HT	665	BCI RS IHC4	LR $\chi^2 = 7,97$ LR $\chi^2 = 0,48$ LR $\chi^2 = 1,59$	0,005 0,47 0,20
Trans-ATAC (28) RE+HER2-, N-/+, postm 5 años de HT	820	EP EPclin RS	LR $\chi^2 = 9,8$ LR $\chi^2 = 9,9$ LR $\chi^2 = 2,3$	0,002 0,002 0,13
Trans-ATAC (36) RE+, N-, postm 5 años de HT	535	IHC4 BCI RS ROR EPclin	LR $\chi^2 = 3,3$ LR $\chi^2 = 11,2^*$ LR $\chi^2 = 1,9$ LR $\chi^2 = 18,4^*$ LR $\chi^2 = 10,3^*$	*p < 0,05
Trans-ATAC RE+, N+, postm 5 años de HT	154	IHC4 BCI RS ROR EPclin	LR $\chi^2 = 0,8$ LR $\chi^2 = 4,6^*$ LR $\chi^2 = 0,7$ LR $\chi^2 = 3,3$ LR $\chi^2 = 6,1^*$	
ABCSG-8 (23) RH+, N+/-, postm 5 años de HT	1246	ROR	LR $\chi^2 = 15,3$	< 0,001
ABCSG-8/ Trans-ATAC (6) RH+, N+/-, postm 5 años de HT	2137	ROR	HR 2,07 (95 % IC 1,63-2,64)	< 0,001
Stockholm trial (31) RE+, N-, pre y postm Tratamiento TMX	285	BCI	HR 3,5 (95 % IC 1,09-11,21)	< 0,001
Cohorte multicentro RE+, N-, pre y postm Tratamiento TMX	312	BCI	HR 9,24 (95 % IC 2,85-30)	< 0,001
ABCSG 6&8 (27) RE+HER2-, N-/+, postm 5 años de HT	1702	EP	HR 1,28 (95 % IC 1,10-1,48)	0,001
Massachusetts General Hospital (6) Cohorte RH+, N+, pre y postm HT+/-QT	402	BCI	HR 1,41 (95 % IC 1,06-1,89)	0,02

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (CONT.)
ESTUDIOS QUE VALORAN EL VALOR PRONÓSTICO PARA LA RECURRENCIA TARDÍA O PREDICTIVO DE BENEFICIO A LA HT EXTENDIDA DE LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS

<i>Población</i>	<i>n</i>	<i>Plataforma</i>	<i>Valor predictivo de beneficio de HT prolongada</i>	<i>p</i>
IDEAL trial (33) RH+, N-/+, postm 5 años de HT (cualquiera) seguido de IA 2,5 vs. 5 años	908	BCI (BCI (H/I) alto o bajo	5+5 vs. 5+2,5 - (RFI) BCI (H/I) Alto (429 p) HR 0,42 (95 % IC 0,21-0,84) Beneficio absoluto de reducción del riesgo de recurrencia 9,8 % BCI (H/I) Bajo (479 p) HR 0,95 (95 % IC 0,58-1,56)	0,011 0,835
Trans-aTTom (34) RH+, N+, pre y post 5 años de TMX seguido de 5 años de TMX vs. no más tratamiento	789	BCI (BCI (H/I) alto o bajo	5+5 vs. 5 BCI (H/I) Alto 404 HR 0,33 (95 % IC 0,14-0,75) Beneficio absoluto de reducción del riesgo de recurrencia 9,7 % BCI (H/I) Bajo (385p) HR 1,08 (95 % IC 0,76-1,74)	0,014

IC: intervalo de confianza; LR: razón de verosimilitud (likelihood ratio); HR: Hazard ratio; RE: receptor de estrógeno; RH: receptor hormonal; HT: hormonoterapia; pre: premenopáusica; postm: posmenopáusica; RFI intervalo libre de recurrencia (local, regional, distancia).

Además da datos cuantitativos con respecto a proliferación y expresión de genes ESR1, PGR y ERBB2, generando una puntuación (*risk of recurrence* – ROR) que se ha estudiado en pacientes con tumores con RH+HER2- posmenopáusicas. El ROR incluye datos clínicos, el T, y el punto de corte es diferente para N0 y N+ con 1-3 ganglios afectados (N1-3) (22). Se ha estudiado su poder predictivo de la recurrencia entre 5-10 años, informando de un riesgo diferencial entre los tres subgrupos de ROR (bajo, intermedio y alto) y diferenciado para N0 y N1-3 (23-25). Tampoco se ha estudiado si es capaz de predecir quién se beneficia de la terapia endocrina extendida independientemente de su riesgo de recurrencia.

“ENDOPREDICT/ENDOPREDICT CLÍNICO” (EP/EPclin)

EndoPredict es una firma de 12 genes que combina la expresión de genes relacionados con proliferación y genes asociados a la señalización/diferenciación asociada al RE (ESR1). El EPclin incluye factores pronósticos clásicos T y N y da un resultado dicotómico de riesgo alto o bajo. La capacidad pronóstica del EPclin es superior al EP. Si se ha objetivado un poder pronóstico diferenciado para la recurrencia tardía, después de los 5 años (26-28). Tampoco se ha estudiado si tiene capacidad de predecir beneficio a la terapia endocrina extendida.

“BREAST CANCER INDEX” (BCI)

Esta firma esta formada por la combinación de 2 paneles de biomarcadores: MGI (índice de 5 genes de grado molecular – “5 gene molecular grade Index”) y un biomarcador predictivo de beneficio a la HT de 2 genes que consiste en la ratio de HoxB13 e interleukina-17B (H/I) (29). Estos 2 biomarcadores de forma conjunta evalúan proliferación y señalización estrogénica. Clasifica los casos de forma dicotómica en 2 grupos de riesgo, bajo (*score* 0-5) o alto (*score* 5.1-10). Se han evaluado utilizando pacientes de ensayos randomizados de hormonoterapia y ha mostrado papel pronóstico a 10 años y de forma diferenciada para el grupo de 5-10 años, y además parece predecir quien se beneficia del uso de la terapia extendida teniendo en cuenta el *score* H/I del componente de la plataforma, aquellas que presentan un *score* alto presentan beneficio a la terapia extendida, mientras que aquellas con un *score* bajo tienen la misma tasa de recaídas con o sin terapia endocrina extendida (30-35). Esta firma genómica ha sido incorporada a la guía NCCN con un nivel de recomendación 2A de evidencia y consenso para la toma de decisión sobre la administración de terapia endocrina extendida (36).

Las 4 plataformas han sido comparadas sobre su capacidad pronóstica de recaída tardía en las pacientes del estudio Trans-ATAC, en pacientes con RH+HER2- posmenopáusicas (37). En este estudio se incluyó también

además de las 4 firmas genómicas, los resultados de ICH4 y CTS5 tanto para N0 como N+. Se utilizó como referencia los resultados de CTS5. Con respecto a esta no se objetivo un aumento de la capacidad pronóstica de recurrencia tardía con ICH4 y RS. ROR, EPclin y BCI sí que presentaron mayor capacidad pronóstica diferencial entre los años 5-10, sobre todo en el grupo de N0, siendo menos relevante en el grupo de N+. Como se puede ver no hay una concordancia en la capacidad pronóstica de las 4 plataformas y esto podría explicarse por los genes implicados en las distintas plataformas. En un estudio que compara los “drivers” moleculares de cada plataforma en pacientes con RH+HER2- tratados sin QT en el estudio Trans-ATAC (38), en contraste con lo que se ha supuesto, el RS está determinado más fuertemente por las características relacionadas con los estrógenos y solo débilmente por los marcadores de proliferación. Sin embargo, las puntuaciones de EP, BCI y, en particular, ROR están determinadas en gran medida por características proliferativas. Estas relaciones podrían ayudar a explicar las diferencias en el papel pronóstico de cada prueba. Si bien estos datos precisarían de validación en otras cohortes independientes.

CONCLUSIÓN

Las plataformas genómicas son una herramienta que nos ayudan a la toma de decisión de tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz RH+HER2- con ganglios negativos y 1-3 ganglios (39). En la actualidad su papel principal es para decidir a que pacientes podemos omitir la administración de quimioterapia. Con respecto a la terapia endocrina extendida algunas pueden ayudarnos a definir mejor el riesgo de recurrencia tardía más allá de los factores clinicopatológicos clásicos, si bien ninguna se ha validado de forma prospectiva para este escenario. Con respecto a la capacidad de predecir el beneficio de la terapia extendida, el BCI (componente H/I) presenta datos relevantes en su evaluación con pacientes procedentes de varios estudios randomizados de hormonoterapia extendida realizados previamente, si bien no se ha valorado en un estudio prospectivo. Por otro lado no tenemos datos en pacientes premenopáusicas tratadas con SO + IA o SO + TMX del papel pronóstico de estas plataformas en cuanto a la recurrencia tardía ni de beneficio de prorrogar o no el tratamiento, una población que por su edad tiene una perspectiva vital de largo recorrido y por tanto de riesgo de recaída tardía, ya que la mayoría de estudios se han hecho en población posmenopáusica.

Así, si queremos conocer el riesgo de recaída tardía (pronóstico) los datos provenientes de la plataforma genómica tienen que integrarse con los datos clinicopatológicos clásicos para calcular el riesgo de forma precisa. Si queremos un marcador predictivo, este debería tener valor independiente de todo lo demás por sí mismo.

Por lo tanto, el escenario de la recaída tardía requiere estudios específicos tanto en población pre como posmenopáusica.

Conflictos de interés:

- Empleo: OSAKIDETZA (Servicio Vasco de Salud).
- Consultoría: AstraZeneca, Pfizer, Novartis, Roche, Palex, Merck.
- Financiación ensayos clínicos: AstraZeneca, Pfizer, Novartis, Roche.
- Ponencias: AstraZeneca, Pfizer, Novartis, Roche.
- Otros: Gastos de viaje e inscripción a congresos: AstraZeneca, Pfizer, Roche, Eisai.

CORRESPONDENCIA:

Isabel Álvarez López
Unidad de Gestión del Cáncer de Guipúzcoa – OSAKIDETZA
(OSI-Donostialdea/Hospital Universitario Donostia – Onkologikoa)
Begiristain Doktorea Pasealekua, s/n
20014 Donostia, Gipuzkoa
e-mail: isabelmanuela.alvarezlopez@osakidetza.eus

BIBLIOGRAFÍA

1. Burstein HJ. Systemic therapy for estrogen receptor–positive, HER2–negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2557–70.
2. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3069–103.
3. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2019;37(5):423–38.
4. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194–220.
5. Pan H, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N. Engl J Med* 2017;377:1836–46.
6. Richman J, Dowsett M. Beyond 5 years: enduring risk of recurrence in oestrogen receptor-positive breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:296–311.
7. Gray R, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of prolonging adjuvant aromatase inhibitor therapy beyond 5 years on recurrence and cause-specific mortality: An EBCTCG meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials including 24,912 women. 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS3-03. *Cancer Res* 2019;79(4 Suppl.) GS3-03-GS3-03. DOI:10.1158/1538-7445
8. Gray RG, Rea D, Handley K, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *ASCO Meet Abstr* 2013;31(18_suppl):5.
9. Goldvaser H, Barnes TA, Šeruga B, et al. Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(1):31–9.
10. Cuzick J, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with

- the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4273-8.
11. Dowsett M, et al. Integration of clinical variables for the prediction of late distant recurrence in patients with estrogen receptor-positive breast cancer treated with 5 years of endocrine therapy: CTS5. *J Clin Oncol* 2018;36:1941-8.
 12. Bianchini G, Pusztaí L, Karn T, et al. Proliferation and estrogen signaling can distinguish patients at risk for early versus late relapse among estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 2013;15(5):R86.
 13. Foldi J, O'Meara T, Marczyk M, Sanft T, Silber A, Pusztaí L. Defining Risk of Late Recurrence in Early-Stage Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Clinical Versus Molecular Tools. *J Clin Oncol* 2019; 37(16):1365-9.
 14. Kwa M, Makris A, Esteva FJ. Clinical utility of gene-expression signatures in early stage breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(10):595-610.
 15. Sparano, J. A. et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2005-14.
 16. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):111-21.
 17. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). *Cancer Res* 2021 (81) (4 Supplement) GS3-00. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS20-GS3-00
 18. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al; MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(8):717-29.
 19. Paik S, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26.
 20. Paik S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-34.
 21. Wolmark N, Mamounas EP, Baehner FL, et al. Prognostic Impact of the Combination of Recurrence Score and Quantitative Estrogen Receptor Expression (ESR1) on Predicting Late Distant Recurrence Risk in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer After 5 Years of Tamoxifen: Results From NRG Oncology/ National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-28 and B-14. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2350-8.
 22. Parker JS, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160-7.
 23. Filipits M, Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stöger H, et al. The PAM50 Risk-of-Recurrence Score Predicts Risk for Late Distant Recurrence after Endocrine Therapy in Postmenopausal Women with Endocrine-Responsive Early Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(5):1298-305.
 24. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 risk of recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 2014;25(2):339-45.
 25. Pu M, Messer K, Davies SR, Vickery TL, Pittman E, Parker BA, et al. Research-based PAM50 signature and long-term breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat* 2019;179(1):197-206.
 26. Filipits M, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011;17:6012-20.
 27. Dubsy P, et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013;109:2959-64.
 28. Buus R, et al. Comparison of EndoPredict and EPclin with Oncotype DX recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(11):djw149.
 29. Jerevall PL, et al. Prognostic utility of HOXB13:IL17BR and molecular grade index in early-stage breast cancer patients from the Stockholm trial. *Br J Cancer* 2011;104:1762-9.
 30. Sgroi DC, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013;14:1067-76.
 31. Zhang Y, et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin. Cancer Res* 2013;19:4196-205.
 32. Sgroi DC, et al. Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1036-42.
 33. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, Zhang Y, Ahmed I, Piper T, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen—To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol* 2019;30:1776-83.
 34. Noordhoek I, Treuner K, Putter H, et al. Breast Cancer Index Predicts Extended Endocrine Benefit to Individualize Selection of Patients with HR+ Early-stage Breast Cancer for 10 Years of Endocrine Therapy. *Clin Cancer Res* 2021;27(1):311-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2737
 35. Sgroi DS, Treuner K, Zhang Y, et al. Correlative studies of the breast cancer index (HOXB13/IL17BR) and ER, PR, AR, AR/ER ratio and Ki67 for prediction of extended endocrine benefit: A trans-aTTom study. *Cancer Res* 2021;81(4 Supl.):GS4-09. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS20-GS4-09
 36. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer, version 2.2021. Accessed April 11, 2021. Available from: <https://bit.ly/3nUeHUp>
 37. Sestak I, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 545-53.
 38. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Ferree S, Schnabel CA, Baehner FL, et al. Molecular Drivers of Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict, and the Breast Cancer Index: A TransATAC Study. *J Clin Oncol* 2021;39(2):126-35.
 39. Kittaneh M, Badve S, Caldera H, Coleman R, Goetz MP, Mahtani R, et al. Breast Cancer Therapy Expert Group (BCTEG): A Case-Based Review and Clinical Guidance on the Use of Genomic Assays for Early Stage Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2020;20(3):183-93.

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CÁNCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- MIR y Estudiantes*: 57,00 €
 Médicos Especialistas: 85,00 €
 Organismos y Empresas: 135,00 €

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2021

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en
CÁNCER (6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
 Mediante talón n.º _____ que adjunto
 Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en CÁNCER

BANCO/CAJA _____
DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____
TITULAR DE LA CUENTA _____
CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma)

de _____ de 20____

DOCUMENTO PARA EL BANCO

Más información o envíos a:



c/ Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear



Títulos FP

- Técnico en Emergencias Sanitarias
- Técnico en Farmacia y Parafarmacia
- Técnico en Cuidados Auxiliares de Enfermería
- Técnico Superior en Higiene Bucodental
- Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico
- Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico
- Técnico Superior en Prótesis Dentales
- Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría
- Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear
- Técnico Superior en Documentación y Administración Sanitarias
- Técnico en Atención a Personas en Situación de Dependencia
- Técnico Superior en Educación Infantil
- Técnico en Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Coordinación de Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Gestión Forestal y del Medio Natural
- Técnico Superior en Paisajismo y Medio Rural

*Son los únicos adaptados
a la última normativa
del Real Decreto
770/2014*

ARÁN ediciones

Entra en nuestra web:

formacion.grupoaran.com y descubre todas las posibilidades

91 782 00 30 - fp@aranformacion.es